

“PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR”

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**PROCALCITONINA MÁS APACHE II Y SOFA COMO
MARCADORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES
ONCOLÓGICOS CON SEPSIS EN EL PERIODO DE AGOSTO
2014 A DICIEMBRE DE 2014.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.**

Autor: ESTUPIÑÁN MANOSALVAS ESTEBAN ANDRES. MD

Director: DRA. CATALINA DURÁN SEMANATE.

Director metodológico: DR. ALVARO VILLACRÉS.

QUITO, 2015.

Agradecimiento:

Agradezco a la persona que me impulsa a ser mejor cada día y dar todo de mí
que es mi hija María Antonia.

Además Agradezco a mi esposa, mis padres, mi hermana por la comprensión
el apoyo y sobre todo por los consejos.

Finalmente quiero Agradecer a las personas que en mi carrera han estado ahí
apoyándome y enseñándome día a día no solo medicina y son la Dra. Catalina
Durán, Dra. Mery Caza, Dra. Rosa Teran, Dr. Alvaro Villacres, Dr. Henry
Caballero, Dra. María Cristina Cervantes, Dra. Greys Jimbo y Dra. Amparito
Basantes.

Índice:

Introducción	10
1. Marco Teórico	12
1.1 Definición	12
1.2 Prevalencia	13
1.3 Etiología	16
1.4 Fisiopatología	20
1.5 Factores de Riesgo.....	28
1.6 Manifestaciones Clínicas	33
1.7 Diagnóstico	34
1. 8 Factores Pronósticos	39
1. 9 Tratamiento	47
1. 10 Población de Estudio	48
2. Metodología	48
2.1 Esquema de variables	49
2.2 Instrumentos estadísticos	50
2.3 Fuentes de datos, instrumentos, recursos y procedimientos.....	50
2.4 Criterios de Inclusión y Exclusión	50
2.5 Procedimientos Diagnósticos	51
2.6 Plan de Análisis Estadístico	51
3. Aspectos éticos del estudio.....	65
4. Aspecto administrativo	66
5. Resultados	67
6. Discusión.....	87
7. Conclusiones.....	94
8. Recomendaciones.....	94
9. Bibliografía.....	95

Resumen.

La mortalidad global por sepsis se estima en alrededor del 35% en la población general, existen scores que permiten aproximarse al riesgo de mortalidad, establecer la gravedad y evolución de una infección en pacientes no oncológicos.

El objetivo del presente estudio es determinar si la procalcitonina, el APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) y el SOFA (Evaluación de fallo orgánico secuencial) tienen la capacidad de predecir mortalidad en pacientes oncológicos con sepsis.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio analítico observacional sobre una Cohorte de pacientes oncológicos con sepsis. La recolección de datos fue en dos tiempos, retrospectiva y prospectiva.

Se incluyeron 139 pacientes desde Agosto de 2014 hasta Diciembre de 2014, provenientes de Emergencia, Hospitalización y Terapia Intensiva del Hospital Oncológico SOLCA núcleo Quito.

Resultados:

El 55.4% (n=77) de pacientes se encontró internado en la terapia intensiva, en hospitalización el 39.6% (n=55) y en emergencia 5.0% (n=7).

El 56.1% (n=78) fueron mujeres; el promedio de edad fue 57.8 ± 18.4 años con un rango de 18 y 90 años, el 51.1% (n=70) tenían más de 60 años.

El Linfoma no Hodgkin se presentó en 15.8% de la población, el cáncer de cérvix en 15.1% y cáncer gástrico en 10.1%. La sepsis de foco pulmonar fue la infección más frecuente en 38.1%(n=53).

El 48.2% (n=67) de los pacientes presentaban alguna comorbilidad; la hipertensión arterial en 23.0% y la diabetes mellitus tipo 2 en 17.3%.

La mortalidad total en el estudio fue de 48.9% (n=68) (IC95%: 40.7% – 57.1%). La mortalidad a los cinco días fue del 15.8% n=22 (IC95%: 10.6% – 22.8%) y a los 30 días fue del 33.1% n=46 (IC95%: 25.8% – 41.2%).

Un APACHE-II ≥ 10 se encontró en el 76.3% n=108. El puntaje promedio de la escala fue significativamente más alto en los casos fatales que en los controles (21.1 ± 6.8 vs. 12.2 ± 5.1 puntos; $p < 0.001$); los mismos hallazgos se encontraron a las 72 horas (22.8 ± 6.6 vs. 10.6 ± 3.9 puntos; $p < 0.001$).

El SOFA ≥ 6 fue significativamente más frecuente en los casos fatales que en los controles, tanto a las 24 horas (70.6% vs. 15.5%; $p < 0.001$) como a las 72 horas (72.1% vs. 12.7%; $p < 0.001$).

La procalcitonina medida a las 24 horas, con valor ≥ 5.0 ng/mL se encontró en el 38.1% de los pacientes; niveles elevados de procalcitonina fueron significativamente más frecuentes en los casos que en los controles (61.8% vs. 15.5%; $p < 0.001$).

Los casos presentaron elevación de procalcitonina a las 72h, en comparación con su valor inicial a las 24 horas y en comparación con los controles (79.4% vs. 14.1%; $p < 0.001$).

El riesgo de muerte a 30 días, con procalcitonina ≥ 5.0 ng/mL, medida a las 24 horas tuvo un OR: 8.81 (3.69 – 21.7) y medida a las 72 horas tuvo un OR 23.5 (8.95 – 63.6).

El score de APACHE II ≥ 10 , para predecir mortalidad a 30 días, tuvo un OR de 11.05 (3.46 – 45.6) valorado a las 24 horas, que aumentó a un OR 28.6 (6.17 – 183.2) cuando se recalculó a las 72 horas.

El score de SOFA ≥ 6 , para predecir mortalidad a 30 días, tuvo a las 24 horas un OR 13.1 (5.33 – 32.8) y recalculado las 72 horas un OR 17.7 (6.86 – 47.4)

La Diabetes Mellitus tipo 2 fue la única comorbilidad relacionada con mortalidad con un OR 3.05 (1.09 – 9.32) $p < 0.001$.

Conclusiones:

Son predictores independientes de mortalidad en pacientes con cáncer y sepsis la procalcitonina, el score de SOFA y el APACHE II.

El Score de APACHE II valorado en pacientes con sepsis y cáncer, es predictor de mortalidad a los 30 días cuando su valor es mayor a 20; el doble del punto de corte establecido para el estudio.

El score de SOFA mayor o igual a 6 fue el mejor predictor de mortalidad de los tres marcadores evaluados.

La elevación o el descenso de los valores de procalcitonina permiten estimar la evolución de los pacientes con sepsis y cáncer; los sobrevivientes tienen una disminución de los valores de procalcitonina en relación con su primera medición a las 24 horas. La elevación de procalcitonina a las 72 horas es un marcador de evolución desfavorable.

La Diabetes Mellitus tipo 2 es un factor independientemente asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con sepsis y cáncer.

Palabras clave: Sepsis, cáncer, mortalidad, predictores.

Abstract

Overall mortality from sepsis is estimated around 35%, there are scores that allow establishing the mortality risk approach and evolution of infection in non-cancer patients.

The aim of this study is to determine whether procalcitonin, APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) and the SOFA (sequential organ failure assessment) have the ability to predict mortality in cancer patients with sepsis.

Materials and methods

An observational analytical study on a cohort of cancer patients with sepsis was performed. Data collection was rebound, retrospective and prospective.

From August 2014 to December 2014, 139 patients were included from Emergency Hospitalization and Intensive Therapy from The SOLCA Oncology Hospital of Quito.

Results:

55.4% (n = 77) of patients were found admitted to intensive care, in hospital 39.6% (n = 55) and emergencia 5.0% (n = 7).

56.1% (n = 78) were women; the average age was 57.8 ± 18.4 years with a range of 18 to 90 years, 51.1% (n = 70) had more than 60 years.

Non-Hodgkin Lymphoma occurred in 15.8% of the population, cancer of the cervix in 15.1% and 10.1% in gastric cancer. Sepsis of pulmonary focus was the most common infection in 38.1% (n = 53).

48.2% (n = 67) of patients had some comorbidity; hypertension in 23.0% and type 2 diabetes mellitus in 17.3%.

The overall mortality was 48.9% (n = 68) (95% CI: 40.7% - 57.1%). Mortality after five days was 15.8% n = 22 (95% CI: 10.6% - 22.8%) and at 30 days was 33.1% n = 46 (95% CI: 25.8% - 41.2%).

APACHE-II ≥ 10 was found in 76.3% n = 108. The average scale score was significantly higher in fatal cases than in controls (21.1 ± 6.8 vs. 12.2 ± 5.1 points; $p < 0.001$); these findings were noted at 72 hours (22.8 ± 6.6 vs. 10.6 ± 3.9 points; $p < 0.001$).

The SOFA ≥ 6 was significantly more frequent in fatal cases than in controls, both at 24 hours (70.6% vs. 15.5%; $p < 0.001$) and 72 hours (72.1% vs. 12.7%; $p < 0.001$).

Procalcitonin at 24 hours, with value ≥ 5.0 ng / mL was found in 38.1% of patients; high procalcitonin levels were significantly more frequent in cases than in controls (61.8% vs. 15.5%; $p < 0.001$).

Cases were elevated procalcitonin at 72 h, compared with its initial value at 24 hours and compared with controls (79.4% vs. 14.1%; $p < 0.001$).

The risk of death at 30 days, with procalcitonin ≥ 5.0 ng / mL, measured at 24 hours had an OR = 8.81 (3.69 - 21.7) and measured at 72 hours had an OR 23.5 (8.95 - 63.6).

The APACHE II score ≥ 10 to predict 30-day mortality, had an OR of 11.05 (3.46 - 45.6) valued at 24 hours, which increased to 28.6 OR (6.17 - 183.2) when recalculated to 72 hours.

SOFA ≥ 6 the score to predict mortality at 30 days, 24 hours had an OR 13.1 (5.33 - 32.8) and recalculated 72 hours a PO 17.7 (6.86 - 47.4)

Type 2 Diabetes Mellitus was the only comorbidity related mortality with an OR 3.05 (1.09 - 9.32) $p < 0.001$.

Conclusions:

Procalcitonin, the SOFA score and APACHE II were independent predictors of mortality in patients with cancer and sepsis.

The score of APACHE II assessed in patients with sepsis and cancer, is a predictor of mortality at 30 days when its value is greater than 20; twice the cutoff established for the study.

The score greater than or equal to 6 of SOFA was the best predictor of mortality of the three markers evaluated.

Raising or lowering the values of procalcitonin possible to estimate the evolution of patients with sepsis and cancer; survivors have a decreasing values of procalcitonin in relation to the first measurement to 24 hours. Procalcitonin elevated at 72 hours is a marker of poor outcome.

Diabetes mellitus type 2 is a factor independently associated with mortality in patients hospitalized with sepsis and cancer.

Keywords: sepsis, cancer, mortality predictors.

Introducción.

La sepsis es la respuesta sistémica del organismo huésped ante una infección, con finalidad eminentemente defensiva. Se conoce como sepsis al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) provocado por una infección, generalmente grave. Actualmente no existen estudios en pacientes oncológicos en los que se demuestre que los tres marcadores, es decir, procalcitonina, APACHE II y SOFA ya sea unitariamente o en conjunto sean predictores de mortalidad. De la misma manera, no existe una estadística en nuestro país ni en el Hospital de SOLCA, que es uno de los principales referentes de manejo de pacientes con cáncer sobre la mortalidad relacionada a infección severa (sepsis) en cáncer.

El cáncer, por otro lado, es una enfermedad provocada por un grupo de células que se multiplican sin control y de manera autónoma, invadiendo localmente y a distancia otros tejidos. En general, conlleva a la muerte a la persona afectada, si no se trata adecuadamente. Se conocen más de 200 tipos diferentes de cáncer y los más comunes son los de piel, pulmón, mama y colorrectal.

Diversos marcadores biológicos se han propuesto para el manejo de la sepsis: Leucocitos, proteína C reactiva (PCR), proteína ligadora de lipopolisacáridos, leptina, complemento, procalcitonina (PCT), productos del ácido araquidónico, moléculas de adhesión, citoquinas, factor de crecimiento endotelial, variables

de coagulación (proteína C, factor activador de plaquetas, antitrombina III, trombomodulina, factor de Von Willebrand, dímero D), marcadores neuroendócrinos (péptidos natriuréticos, adrenomedulin), etc. (7-14). Varios de ellos son utilizados en la práctica diaria (leucocitos, velocidad de eritrosedimentación (VES) y PCR), pero son incapaces de confirmar o descartar la infección y su severidad; además, muchos de ellos son difíciles de realizar por cuestiones logísticas. Por otra parte, los estudios microbiológicos son altamente específicos para el diagnóstico de sepsis, pero lamentablemente requieren tiempo (mínimo 48 horas), no reflejan la severidad de la infección y son incapaces de predecir mortalidad (15).

Existen scores que si bien son aplicados en pacientes críticamente enfermos para determinar su pronóstico, se aplican también en otros pacientes y en general son muy útiles como son el score de APACHE II y SOFA.

El principal apoyo en el manejo adecuado de la sepsis es el reconocimiento precoz del paciente en alto riesgo de muerte, que se basa en la aplicación de los índices de gravedad y biomarcadores séricos. La puntuación más ampliamente aplicada es la de la fisiología aguda y crónica de Evaluación de Salud II (APACHE II), que tiene varias limitaciones por lo que se utilizan otros biomarcadores como procalcitonina, que pueden dar un resultado más exacto sobre morbilidad y mortalidad.

La sepsis grave y el shock séptico se encuentran entre las principales causas de muerte en todo el mundo. Su incidencia es cada vez mayor y, casi 1,5 millones de casos de sepsis grave y shock séptico se producen anualmente en América del Norte.

En Ecuador no existe una estadística específica sobre la sepsis grave y el shock séptico. A pesar de la intervención temprana con antimicrobianos, la reanimación con líquidos, y la gestión en las unidades de cuidados intensivos (UCI), la mortalidad sigue siendo elevada, a menudo superior al 30%. Esto puede explicarse, en parte, por la coexistencia de trastornos crónicos de salud

y la creciente tasa de resistencia a los antimicrobianos que complican su manejo (1).

Conociendo que el cáncer independiente de su estirpe y el órgano afectado (unos más que otros), se asocia a alteraciones en la inmunidad se busca identificar oportunamente la sepsis y la mortalidad que tendría a los 5 y 30 días.

Existe evidencia que sustenta que valores de PCT mayores de 5 ng/ml, SOFA sobre 6 y APACHE II mayor de 10 como predictores de mortalidad (18), sin embargo, no se ha evaluado en pacientes oncológicos y no se conoce su valor a corto plazo. Por esta razón se evaluó la utilidad de un marcador bioquímico de infección bacteriana como es la procalcitonina, el score de APACHE II y el score de SOFA como predictores de mortalidad en pacientes oncológicos con sepsis a los 5 días y a los 30 días.

El objetivo del estudio es determinar oportunamente a los pacientes que tienen mayor riesgo de fallecer por una infección, iniciar un manejo oportuno, unificar y catalogar de una manera más precisa, la severidad de la infección.

1. Marco Teórico

1.1 Definición:

La categorización es la clasificación más básica de la conceptualización, en la metodología cualitativa, los datos recogidos necesitan ser traducidos en categorías con el fin de realizar comparaciones y posibles contrastes de manera que se pueda organizar conceptualmente los datos y presentar la información siguiendo algún tipo de patrón. En este caso facilita la predicción de mortalidad en pacientes oncológicos con sepsis y la utilidad de los scores de APACHE II, SOFA junto a los niveles de PCT (procalcitonina).

Actualmente se define la sepsis como la presencia, como mínimo, dos de cuatro signos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS): 1) Fiebre (más de 38 grados centígrados) o hipotermia (menos de 36 grados centígrados); 2) Taquicardia (más de 90 latidos por minuto); 3) taquipnea (más

de 20 respiraciones por minuto); 4) Leucocitosis (más de doce mil células/ul), leucopenia (menos de cuatro mil células/ul) o una desviación izquierda (más de 0% de células inmaduras en banda) en el recuento leucocitario diferencial y una infección sospechada o probada.

Una sepsis grave es una sepsis con una disfunción grave de una o más órganos o sistemas. Se define al shock séptico como una sepsis grave junto con hipotensión (presión arterial sistólica menor de 90 mmHg. o una disminución de más de 40 mmHg. desde valores basales) a pesar de una reposición adecuada de líquidos.

Por otro lado el Cáncer es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de tumores malignos o neoplasias malignas.

Una característica del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, proceso conocido como metástasis. Las metástasis son la principal causa de muerte por cáncer.

El cáncer no es solo una enfermedad sino muchas enfermedades. Hay más de 100 diferentes tipos de cáncer. La mayoría de los cánceres toman el nombre del órgano o de las células en donde empiezan; por ejemplo, el cáncer que empieza en el colon se llama cáncer de colon; el cáncer que empieza en las células basales de la piel se llama carcinoma de células basales

1.2 Prevalencia.

En conjunto, todos los cánceres combinados ocasionan un 23% de las muertes en Estados Unidos (2), lo que convierte al cáncer en la segunda causa de muerte tras la enfermedad cardíaca (2,3). Aunque la mortalidad estandarizada por la edad, de todos los cánceres combinados, se redujo más de un 13% en Estados Unidos desde el 2004 al 2013, el número de personas a las que se diagnostica cáncer ha ido aumentando por el crecimiento y envejecimiento de la población, la mejora en la detección de determinados tumores y a las

consecuencias, a largo plazo, de los tóxicos como el tabaco. Por el contrario, el número de norteamericanos que fallecieron por cáncer ha disminuido desde el 2002. A nivel mundial, en el año 2012 se produjeron 8 millones de muertes por cáncer que se distribuyeron por igual entre los países desarrollados y en vías de desarrollo. El número de muertes por cáncer en los países en desarrollo como el nuestro, pronto superará el observado en los países desarrollados por la diseminación global de los patrones occidentales de tabaquismo y dieta, y por el crecimiento junto al envejecimiento de la población (2).

La magnitud del sufrimiento y la mortalidad por cáncer siguen siendo impactantes. Por fortuna, se han producido progresos en diversos frentes. Las investigaciones han identificado las causas de muchos tipos de cáncer y también los mecanismos implicados en la carcinogénia. Diversas medidas de control han reducido la exposición al tabaco y a carcinógenos laborales en la mayoría de los países industrializados. Los avances en la detección y tratamiento precoces de la enfermedad han mejorado la supervivencia. Sin embargo, se estima que un 75%-80% de los cánceres y sus muertes se podrían en principio prevenir, incluso sin mejorar el tratamiento (1-3).

En cuanto a la sepsis aproximadamente se producen 750.000 casos cada año en países industrializados o desarrollados. La sepsis provoca tantas muertes como el infarto agudo de miocardio y el shock séptico con sus complicaciones son las causas de muerte más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos (UCI) no coronarios. En las UCI aproximadamente el 40% de los pacientes desarrollara sepsis, con una mortalidad del 50% frente al 16% de los pacientes sin sepsis (3).

En España se estima que existen unos 74.000 casos de sepsis grave al año que causan aproximadamente 25.000 muertes, con una incidencia de 33.3 casos de sepsis al año por 10.000 mayores de 18 años y una estancia media de 29 días. El aumento de manipulaciones instrumentales, de la administración de perfusiones endovenosas, las intervenciones quirúrgicas cada vez más agresivas, la mayor supervivencia de los pacientes y las enfermedades crónicas, al igual que el cáncer, junto con su tratamiento ha llevado a un

incremento progresivo de la incidencia de bacteriemias y sepsis, principalmente a expensas de las de origen intrahospitalario (4).

Se han propuesto diversas estimaciones de la proporción de todos los cánceres atribuibles a las infecciones, pero ninguna se ha justificado numéricamente. Hemos revisado la evidencia de la causalidad con respecto a los agentes infecciosos relacionados con el cáncer y se estima la fracción de todos los casos de cáncer en cuestión que son atribuibles a la misma. Se ha estimado que 15,6% (1.450.000 casos) de la incidencia mundial de cáncer en el 2006 puede atribuirse a la infección ya sea por el virus de la hepatitis B y C, el virus del papiloma humano, EBV, virus linfotrópico de células T humanas I, el VIH, el *Helicobacter pylori* y schistosomas (4).

Condiciones médicas comórbidas crónicas son comunes entre los pacientes con sepsis. Los estudios epidemiológicos muestran que las comorbilidades crónicas están presentes en 54 a 65% de todos los pacientes con sepsis. El cáncer es la condición médica comórbida más común en pacientes con sepsis (2-4).

Se ha informado en el 16.8% de pacientes se produce sepsis y cáncer, mientras que sepsis grave en el 16,7% de los pacientes en Europa y Canadá. Las estimaciones epidemiológicas de la sepsis en pacientes con cáncer son limitados. Un estudio de la sepsis grave reportó una tasa de 1.640 casos por cada 100.000 pacientes con cáncer en el año 2009. Utilizando el NHDS (National Hospital Discharge Survey), desde los años 1979 a 2001, había 854 millones de hospitalizaciones, de las cuales 76.650.000 tenían un diagnóstico de malignidad y 10.989.533 de sepsis y malignidad (4).

La tasa de mortalidad de la población con cáncer que adquirió sepsis fue 462 por 100.000 y disminuyó un promedio de 2,6% / año, en el reporte de la IDSA de 2012 (5). La tasa de letalidad fue 55% mayor en los pacientes sépticos con cáncer que en los pacientes sépticos sin cáncer (5). La tasa de letalidad anual

media para los hombres con sepsis y cáncer fue del 33,2% y para las mujeres era de 31,0% (5).

1.3 Etiología.

Las infecciones son causadas por organismos vivos que entran en el cuerpo y comienzan a multiplicarse. . Algunas infecciones son potencialmente mortales, especialmente si se tiene una baja resistencia a la infección por el tratamiento del cáncer y una enfermedad oncológica avanzada.

Algunos tipos de cáncer y el tratamiento del cáncer pueden debilitar el sistema inmunológico y afectar la médula ósea .Esto aumenta el riesgo de contraer infecciones y de desarrollar sepsis.

Los glóbulos blancos juegan un rol importante en contra la infección. En el cáncer hay un factor determinante en la progresión y severidad de la infección que es la neutropenia; es por eso que los pacientes con cáncer y neutropenia, ya sea por progresión tumoral o por tratamiento recibido, están en riesgo de adquirir infecciones por virus o bacterias, incluso hongos y parásitos que normalmente viven en la piel o en el interior del sistema digestivo.

Los agentes etiológicos productores de sepsis son muy variados y la frecuencia depende en forma importante del área geográfica, y del año epidemiológico investigado, de todos modos tratare de resumir los más importantes agentes implicados.

a. Bacterias

Las bacterias son la causa más común de infecciones en personas con cáncer e incluyen:

- Estafilococo.
- Streptococo.
- Pseudomonas.

- Clostridium difficile.
- Escherichiacoli.
- Listeria monocytogenes.

Los Estafilococos afectan principalmente a la piel y los tipos comunes son Staphylococcus epidermis y Staphylococcus aureus. Por lo general causan infecciones leves, pero pueden ser más graves en las personas con cáncer. El MRSA (siglas en inglés de Estafilococo meticilino resistente) es un tipo de infección por estafilococo aureus que los antibióticos estándar no pueden tratar.

Los estreptococos son bacterias comunes que pueden causar la amigdalitis e infección en la piel infección (celulitis o abscesos). El tratamiento se realiza con antibióticos como la penicilina. La Neumonía neumocócica es común en pacientes esplenectomizados y en aquellos que se encuentran recibiendo quimioterapia, inmunodeprimidos, con múltiples comorbilidades e incluso en aquellos con hospitalizaciones frecuentes.

Otro tipo de bacterias que pueden afectar a las personas con cáncer son los enterococos. Estos pueden causar infecciones del tracto urinario, asociadas a catéteres, en pacientes que permanecen en terapia intensiva.

Las Pseudomonas son agentes muy comunes en pacientes severamente inmunodeprimidos, en pacientes con estadios avanzados de cáncer ya sea hematológico como no hematológico y en aquellos que han permanecido en terapia intensiva o tiene hospitalizaciones previas.

El Clostridium difficile es más común en personas que se encuentran tomando antibióticos, inmunodeprimidos o aquellos en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o anticonvulsivantes. Son causa frecuente de cuadros de diarrea severa, sepsis y tiene la peculiaridad de recaer luego de tratamiento.

Escherichiacoli (E. coli) es una bacteria gram negativa (bacilo) y responsable de la gran mayoría de infecciones del tracto urinario, tanto simples como

complicadas. Se ha identificado desde los últimos diez años un aumento notable de cepas resistentes (productoras de betalactamasas de espectro extendido BLEE) y los últimos reportes de la IDSA (Asociación americana de enfermedades infecciosas) indican que hay países en los que las infecciones por E. coli Blee representan el 60% de las infecciones (5); siendo este un dato alarmante, tomando en cuenta el manejo antibiótico. Actualmente, en nuestro medio es una de las infecciones más comunes si bien no contamos con datos estadísticos regionales, sabemos que el aumento de infecciones por este germen resistente estaría igualando a las estadísticas del año 2014 de la IDSA (5).

Listeria monocytogenes es conocido comúnmente como Listeria. La infección es causada por el consumo de alimentos contaminados, es rara, pero puede ser grave si se detecta en paciente con cáncer. Un estudio reciente mostró que las personas con cáncer pueden tener un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (5).

b. Virus

Los virus son partículas diminutas que no pueden vivir fuera de un organismo vivo, es decir, para reproducirse necesitan infectar a una célula viva, tal como una célula del cuerpo humano.

Los tipos más comunes de virus que causan infecciones en personas con cáncer incluyen

- El herpes simple.
- Varicela zoster.
- El citomegalovirus (CMV).
- Adenovirus, parvovirus, rotavirus.

Los virus responsables de problemas respiratorios altos pueden causar infecciones graves como neumonía, en las personas cuyos sistemas inmunológicos son débiles. Es muy común en pacientes que reciben

quimioterapia por su neutropenia e inmunodepresión posterior a recibir quimioterápicos.

El Herpes simplex es un virus que causa el herpes labial y el herpes genital. En las personas con sistemas inmunológicos saludables; estas infecciones son generalmente leves, pero el virus puede causar infecciones graves en las personas con sistemas inmunitarios debilitados.

La Varicela zoster está relacionado con el virus del herpes simplex. Varicela zoster es el mismo virus que causa la varicela y puede causar infecciones muy graves y a veces fatales, como la neumonía en las personas con cáncer. El virus también causa herpes zóster, sobre todo con sistemas inmunes debilitados, por eso es común después de tratamiento quimioterápico.

El Citomegalovirus (CMV) es común y puede causar varios tipos de infecciones. Citomegalovirus significa células grandes, que es la forma que adoptan las células infectadas bajo el microscopio. La mayoría de pacientes con cáncer han tenido una infección por CMV en el momento en que son adultos. Generalmente no es grave, pero el virus puede permanecer inactivo en el cuerpo durante muchos años y causar infecciones recurrentes. Esto por lo general, sólo se convierte en un problema en las personas que tienen muy debilitado el sistema inmunitario. Por ejemplo, puede causar serias infecciones pulmonares (neumonía) en aquellos pacientes sometidos a trasplante de células madre o médula ósea.

Los otros virus mencionados son muy comunes en la población general y en gran parte responsables de procesos infecciosos de vías respiratorias, o estacionarios.

Un riesgo importante por inmunodepresión aparece con el rotavirus, el cual es común en lactantes, pero se ha evidenciado que este virus en personas con cáncer muy avanzado o con comorbilidades como el VIH puede ser responsable de cuadros muy severos e incluso la muerte.

c. Hongos.

Los hongos pueden vivir en nuestro cuerpo sin causar ningún problema. La infección fúngica más común en las personas con cáncer es Cándida. Esta puede ser secundaria a radioterapia o quimioterapia por la afectación de las mucosas, posterior a lo cual, existe sobrecrecimiento de hongos y las repercusiones clínicas.

Existen otras Infecciones fúngicas menos comunes como la aspergilosis y Pneumocystis. Estas infecciones pueden ser un grave problema para las personas que tienen sistemas inmunológicos muy débiles, como después de un trasplante de células madre o de médula ósea. Aspergillus puede causar una neumonía grave que necesita tratamiento agresivo con esquemas antimicóticos de amplio espectro y última generación que se comentará más adelante.

d. Protozoos

El principal protozoo responsable de infecciones severas en pacientes con cáncer es el toxoplasma, que causa una enfermedad leve en pacientes inmunocompetentes, pero las personas con sistemas inmunológicos severamente debilitados pueden contraer infecciones graves que se diseminan al cerebro.

1.4 Fisiopatología.

Al principio, el shock séptico y la sepsis activan la inflamación y, por tanto conducen a potenciar la coagulación, la activación plaquetaria, el aumento de neutrófilos, de células mononucleares y la disminución de la fibrinólisis. Después de varios días, una respuesta antiinflamatoria compensatoria puede contribuir al fallecimiento.

Varias vías se amplifican las unas a las otras, así la inflamación estimula la coagulación, y la coagulación estimula la inflamación; por lo tanto, se produce una retroalimentación positiva que es pro inflamatoria y pro coagulante. La hipoxia tisular también amplifica la inflamación y la coagulación. Bastantes mediadores que son críticos para el control homeostático de la infección

pueden ser deletéreos para el huésped, un ejemplo claro es el factor de necrosis tumoral, por lo que los tratamientos que neutralizan por completo a dichos mediadores son, en gran medida, ineficaces.

La lesión endotelial diseminada es una característica importante del shock séptico y de la sepsis en general; un endotelio lesionado es más permeable por lo que el flujo de líquidos o de líquido de edema rico en proteínas, hacia el interior de los tejidos, como el del pulmón principalmente aumenta. Las células endoteliales lesionadas liberan óxido nítrico, un potente vasodilatador, siendo éste un mediador clave y lesiona también las células epiteliales pulmonares e intestinales. La lesión del epitelio intestinal aumenta la permeabilidad intestinal, lo que conduce a la translocación de bacterias intestinales y endotoxinas, que aumentan aún más el fenotipo inflamatorio.

En cuanto al cáncer dos rasgos característicos lo definen y son: el crecimiento celular no regulado y la invasión hística junto con las metástasis. El crecimiento celular no regulado y sin invasión es una característica de las neoplasias benignas. El término cáncer es sinónimo de neoplasia maligna. Las células cancerosas por lo general retienen la capacidad de proliferar mediante la adquisición de mutaciones en los genes reguladores del ciclo celular.

A menudo, las mutaciones activan las vías celulares, lo que origina la proliferación y el bloqueo de las vías de diferenciación. La célula normal cuenta con mecanismos protectores cuyo propósito es reparar el daño celular; estas vías de reparación suelen ser anormales en las células cancerosas. Cuando una célula normal ha sufrido tanto daño que no le es posible repararse, entonces activa una vía de suicidio para evitar dañar al órgano. Estas vías de muerte celular también suelen encontrarse alteradas en las células cancerosas, lo que lleva a la supervivencia de células dañadas que normalmente morirían.

La acumulación de lesiones genéticas pueden transcurrir por un avance identificable de fenotipos alterados según se observa en uno de los ejemplos más comunes que es el cáncer de colon: La hiperplasia lleva hacia adenoma que, a su vez, progresa a displasia terminando en carcinoma in situ y

finalmente carcinoma invasor. Sin embargo, en muchos tejidos no es fácil identificar los cambios premalignos. Los cambios genéticos pueden desencadenar tanto la pérdida como la adquisición de propiedades, una pérdida de la función diferenciada de la célula o nuevas características que faciliten la metástasis. Por ejemplo, la capacidad para irrumpir a través de las membranas basales, de migrar a través de la matriz extracelular hacia el sistema vascular y de generar nuevos vasos sanguíneos que brinden soporte a la colonización en sitios a distancia.

Un componente inflamatorio está presente también en el microambiente de los tumores que no están epidemiológicamente relacionados con la inflamación. Estudios recientes han comenzado a desentrañar las vías moleculares que unen la inflamación y el cáncer (11,12). En el microambiente tumoral, la inflamación contribuye a la proliferación y supervivencia de células malignas, angiogénesis, metástasis, la subversión de la inmunidad adaptativa, y reducción de la respuesta a las hormonas y agentes quimioterapéuticos.

Los datos recientes sugieren que un mecanismo adicional implicado en la inflamación y relacionado con el cáncer (CRI) es la inducción de la inestabilidad genética por mediadores inflamatorios, lo que lleva a la acumulación de alteraciones genéticas aleatorias en las células cancerosas (11).

Los esfuerzos recientes han arrojado nueva luz sobre los circuitos moleculares y celulares que vinculan la inflamación y el cáncer (12). Dos vías se han identificado esquemáticamente; en la vía intrínseca, eventos genéticos que causan neoplasia inician la expresión de los programas relacionados con la inflamación que guían la construcción de un microambiente inflamatorio; por ejemplo RET oncogén en el carcinoma papilar de la tiroides (12). Oncogenes representativos de diferentes clases moleculares y modo de acción (tirosina quinasas, ras-raf, oncogenes nucleares y supresores tumorales) comparten la capacidad de orquestar circuitos proinflamatorios. En la vía extrínseca, condiciones inflamatorias facilitan el desarrollo del cáncer. Los factores desencadenantes de la inflamación crónica que aumentan el riesgo de cáncer o progresión incluyen infecciones (por ejemplo *Helicobacter pylori* para el cáncer

gástrico y linfoma de la mucosa; virus del papiloma y virus de la hepatitis para el carcinoma de cuello de útero y el hígado, respectivamente), enfermedades autoinmunes (por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino para el cáncer de colon) y condiciones inflamatorias de origen incierto (por ejemplo, prostatitis para el cáncer de próstata).

Orquestadores clave en la intersección de la vía intrínseca y extrínseca incluyen factores de transcripción y citosinas proinflamatorias primarias (13). Por lo tanto, CRI es un componente clave de los tumores (13).

Los pacientes con neoplasias hematológicas y otros pacientes con cáncer que están recibiendo tratamiento agresivo con regímenes quimioterapéuticos son altamente susceptibles a las infecciones a causa de leucocitos bajos recuentos y desglose en su mucosa y barreras inmunológicas. Estos pacientes a menudo experimentan episodios de fiebre y neutropenia, y son hospitalizados para recibir tratamiento antibiótico por vía intravenosa hasta que su enfermedad aguda se resuelva.

Retomando la fisiopatología de la infección, sabemos que cuando esta es severa los microorganismos alcanzan el sistema circulatorio, en algunas ocasiones pueden proceder de la propia flora endógena y esta es una característica de las infecciones severas en pacientes con cáncer.

Existen varias características que explican el proceso de desarrollo de sepsis y lo que ocurre en el organismo y lo resumimos de la siguiente manera:

a. Infección Temprana, respuesta inmune innata, inflamación y endotelio.

La defensa del huésped está organizada en respuesta innata y adaptativa. El sistema inmune innato responde mediante el empleo de patrones de reconocimiento de receptores.

Las moléculas de superficie de las bacterias gram positivas y gram negativas se unen a receptores tipo Toll Like Receptor 2 y 4 principalmente (TLR). La unión a TLR 2 y 4 inicia una cascada de señalización intracelular que termina

en el transporte nuclear del factor kappa B de transcripción nuclear; el cual, a su vez activa citocinas como la interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNFa).

Las citocinas regulan al alza las moléculas de adhesión de los neutrófilos y células endoteliales; lo que, conduce a la activación de neutrófilos con el fin de conducir a la muerte de las bacterias.

Sin embargo, las citocinas también lesionan de forma directa a las células endoteliales. Los neutrófilos activados, monocitos y plaquetas también lesionan a las células endoteliales.

La respuesta inflamatoria temprana de citocinas va seguida de la liberación por parte de las células inmunes, incluidos macrófagos y neutrófilos, de los mediadores más tardíos, como la HMGB1, la cual activa a su vez neutrófilos, monocitos y al endotelio.

b. La inmunidad adaptativa añade especificidad y amplifica la respuesta inmunitaria.

Los microorganismos estimulan las respuestas inmunitarias humorales específicas y mediadas por células que amplifican la inmunidad innata. Las células B liberan inmunoglobulinas que se unen a los microorganismos y, por tanto, facilitan la presentación de los microorganismos a las células asesinas naturales y a los neutrófilos. En la sepsis, las células T cooperadoras tipo 1 (TH1) en general segregan citocinas proinflamatorias mientras que las células T cooperadoras tipo 2 (TH2) segregan citocinas antiinflamatorias (8-13).

c. Respuesta de la Coagulación a la infección.

El shock séptico y la sepsis activan el sistema de coagulación y, en última medida, convierten al fibrinógeno en fibrina, la cual se une a las plaquetas para formar trombos microvasculares. Estos amplifican todavía más la lesión endotelial mediante la liberación de mediadores y mediante la hipoxia tisular a causa de la obstrucción del flujo sanguíneo (8).

Habitualmente, los anticoagulantes naturales como proteína C, proteína S, antitrombina y vía inhibidora del factor tisular frenan la fibrinólisis y retiran los microtrombos. La trombina alfa se une a la trombomodulina, que activa a la proteína C cuando ésta se une al receptor endotelial de la proteína C. La proteína C activada frena el fenotipo procoagulante porque inactiva a los factores Va y VIIIa e inhibe la síntesis del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-I). La proteína C activada también reduce la apoptosis, la activación y adhesión leucocitaria y la producción de citocinas.

El shock séptico sobre todo disminuye las concentraciones de anticoagulantes naturales como la proteína C y S, antitrombina y vía inhibidora del factor tisular. Es más, los lipopolisacáridos y el TNF alfa disminuyen la trombomodulina por lo que limitan la activación de la proteína C. Los lipopolisacáridos y el TNF alfa también aumentan los valores de PAI-I, por lo que inhiben la fibrinólisis.

d. Hipoxia Tisular en el shock séptico.

La hipoxia tisular activa de forma independiente la inflamación mediante la activación del factor nuclear KB y de citocinas, mediante la síntesis de óxido nítrico y mediante la activación de HMGB-1, induce la coagulación (a través del factor tisular y el PAI-I) y activa a los neutrófilos, monocitos y plaquetas. La hipoxia induce al factor inductor de hipoxia 1a (HIF 1a) que regula al alza la eritropoyetina y el factor de crecimiento endotelial (VEGF). La eritropoyetina protege al cerebro y a otros tejidos. El VEGF inhibe la fibrinólisis y aumenta la sintasa de óxido nítrico inducible, que incrementa la vasodilatación inducida por el óxido nítrico. Éste tiene aún mayor efecto lesivo, un exceso de óxido nítrico inhibe la acción beneficiosa del HIF 1a durante la hipoxia.

e. Inmunosupresión y apoptosis de las células inmunes y epiteliales.

La muerte aproximadamente una semana después de un shock séptico y sepsis puede ser el resultado de la inmunodepresión, reflejada por anergia, linfopenia, hipotermia e infección nosocomial. La disfunción multiorgánica podría ser un fenotipo antiinflamatorio debido a la apoptosis de las células

inmunes, epiteliales y endoteliales. Las células CD4 activadas evolucionan bien hacia un fenotipo TH1 proinflamatorio.

La sepsis lleva a la migración desde un fenotipo TH1 a uno TH2 (antiinflamatorio); por ejemplo, la elevación continua de IL-10 (interleuquina 10) se asocia con un riesgo incrementado de muerte. La inmunosupresión evidente en etapas avanzadas de sepsis y en estado oncológicos avanzados con sepsis produce apoptosis linfocitaria.

La muerte a causa de una enfermedad infecciosa en pacientes con cáncer se ha demostrado ser extremadamente heredable (13). La sepsis es un ejemplo principal de una enfermedad poligénica relacionada con la interacción de múltiples genes con una agresión ambiental, como infección.

En pacientes con cáncer, sobre todo hematológico (leucemias y linfomas), existen polimorfismos de un único nucleótido de citocinas (TNF α , IL 6, IL 10) y de los genes de la inmunidad innata (13) y, se han asociado de forma variable con un aumento en el riesgo de muerte a causa de sepsis.

f. Disfunción Cardiovascular

Las características de mayor importancia de todos los tipos de shock y en la sepsis severa, son una perfusión tisular inadecuada y la hipoxia tisular. Al principio, la mayoría de los pacientes presentan taquicardia sinusal y, por definición, una presión arterial disminuida (menos de 90 mmHg o un descenso de más de 40 mmHg de una presión arterial sistólica basal) o una tensión arterial media menor de 60 mmHg. En cuanto al shock séptico, como tal, es la forma clásica de un shock distributivo, por una presión de pulso aumentada, resistencia vascular sistémica disminuida e hipovolemia funcional. Un shock distributivo se debe a que la distribución del flujo sanguíneo es anómala, de tal modo que existen áreas de flujo disminuido (en consecuencia con una saturación venosa de oxígeno baja) y áreas de flujo elevado (en consecuencia saturación venosa de oxígeno alta). No obstante, alrededor de un tercio de los pacientes pueden comenzar con hallazgos más habituales como un shock hipovolémico, puesto que las características clínicas dependen de la gravedad

y la etapa; así como el grado de reposición de líquidos que se ha producido. Después de la reposición de líquidos, los pacientes desarrollan de manera habitual las características clínicas y hemodinámicas de un shock séptico.

En cuanto a la disfunción cardiovascular como tal, sabemos que la precarga ventricular se encuentra disminuida. Los pacientes pueden presentar una depleción de volumen causada por una disminución en el aporte de líquidos y a causa de pérdida aumentada de líquidos como resultado de fiebre, vómito, diarrea o debido al propio proceso oncológico y sus tratamientos.

Existe también la pérdida de líquidos del espacio intersticial al extravascular (fuga capilar) y esto se da por la lesión endotelial ya descrita en párrafos anteriores. La permeabilidad capilar aumentada conduce a una pérdida de líquido en forma de edema rico en proteínas hacia el interior del espacio intersticial. En el pulmón, un aumento de la permeabilidad es un componente clave de la lesión pulmonar aguda. Una tercera razón de que la precarga ventricular se encuentre disminuida es la dilatación venosa inducida por el óxido nítrico. La vasodilatación eleva la capacitancia venosa y, por tanto, lleva a una depleción relativa de volumen.

La postcarga ventricular está disminuida debido a una liberación excesiva de potentes vasodilatadores, como óxido nítrico, prostaglandina I, adenosina difosfato y otros vasodilatadores (14).

Además de la vasodilatación anómala, los pacientes también presentan una vasoconstricción microvascular concomitante.

Ésta puede no ser clínica o hemodinámicamente aparente, aunque puede conducir a hipoxia tisular detectada por un aumento de las concentraciones arteriales de lactato. La vasoconstricción microvascular está producida por un aumento de noradrenalina, tromboxanos y otros vasoconstrictores locales.

El desequilibrio anómalo entre el transporte de oxígeno y las demandas de oxígeno pueden alterar la relación entre el aporte y el consumo de oxígeno.

Habitualmente el consumo de oxígeno es independiente del transporte de oxígeno en un rango amplio.

Cuando el transporte de oxígeno disminuye por debajo del llamado nivel de transporte de oxígeno crítico, el consumo de oxígeno decrece y conduce a una situación en la que el consumo depende del transporte de oxígeno. Todo esto se traduce en elevación del lactato como resultado de la hipoxia tisular.

La función cardiovascular está más comprometida debido a una contractibilidad disminuida. Una contractilidad ventricular disminuida puede ser difícil clínicamente y puede ser solo diagnosticada mediante valoración hemodinámica o ecocardiográfica.

La isquemia coronaria es producto de una obstrucción microvascular por los leucocitos y los radicales libres de oxígeno que son liberados por los neutrófilos adheridos al endotelio capilar coronario.

En resumen, la infección sistémica desencadena una serie de procesos anti y pro inflamatorios con repercusiones en todos los órganos y sistemas, producto de lo cual el organismo entra en un estado alerta, consumo, y sobre todo de desgaste que lo lleva como etapa final a la muerte.

Es por eso que los pacientes con cáncer quienes de por si están en un estado infamatorio constante y que, además, han pasado por procesos en los que ha existido un franco desgaste de la inmunidad (quimioterapia, radioterapia, cirugías) son más susceptibles de que los procesos infecciosos terminen siendo devastadores.

1.5. Factores de Riesgo.

Se realizó un enfoque general de los factores de riesgo de sepsis y en poblaciones especiales, obviamente tomando en cuenta el paciente con cáncer que fue motivo de la investigación actual.

Factores de riesgo de sepsis en general.

Los factores de riesgo para la sepsis grave en términos generales se pueden dividir en factores de riesgo para la infección y, supeditados a desarrollar una infección y factores de riesgo para la disfunción de órganos (14,15).

La edad, el género masculino, la raza, y el aumento de carga de las condiciones crónicas de salud son factores de riesgo importantes para la sepsis grave. Por otra parte, un estudio reciente reportó una relación inversa entre el nivel socioeconómico y el riesgo de infección del torrente sanguíneo (14). La incidencia de sepsis grave aumenta de forma desproporcionada en los adultos mayores y, más de la mitad de los casos de sepsis grave se da en adultos mayores de 65 años (14). Más de la mitad de los pacientes que desarrollan sepsis grave también tienen al menos una enfermedad crónica. La sepsis grave es más probable que ocurra en los individuos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el cáncer, la enfermedad renal y hepática crónica y la diabetes. Otros factores de riesgo incluyen residencia en centros de atención a largo plazo, la desnutrición, y el uso de medicamentos inmunosupresores y prótesis. Finalmente, las anomalías en la respuesta inmune a la infección, como se describe más adelante, aumentan el riesgo de infección y sepsis severa. Estas anomalías pueden ser secundarias a enfermedades crónicas o la edad.

A pesar de una mejor comprensión de los factores de riesgo clínicos que influyen en la susceptibilidad y los resultados de la sepsis, se han examinado factores genéticos para explicar la variabilidad en la susceptibilidad y los resultados de la infección. Un estudio realizado por Sorensen y sus colegas (16) sugiere que los factores genéticos pueden ser más importantes en los resultados de las enfermedades infecciosas en comparación con la enfermedad cardiovascular. En este estudio, los niños adoptados cuyos padres biológicos murieron por causas infecciosas tenían 5.8 veces más riesgo de morir debido a las infecciones. En comparación, el mayor riesgo de muerte por causas cardiovasculares fue 4.5 veces si sus padres biológicos murieron por causas cardiovasculares (17). Debido a que la sepsis es común y a menudo fatal, es poco probable que sea mendeliana, donde las diferencias fenotípicas se

atribuyen a un solo gen el patrón de herencia; es decir, múltiples genes pueden interactuar con patógenos (factores ambientales) y la influencia de la susceptibilidad, la respuesta y el resultado de la sepsis.

Algunos de los genes candidatos que han mostrado resultados prometedores en estudios preliminares incluyen el factor de necrosis tumoral (TNF), inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) -1, Toll-like receptor (TLR) -1 y TLR-4, y la variante funcional requerida para la señalización corriente abajo de TLR-2 y TLR-4.

La contribución relativa de los factores clínicos y genéticos a la susceptibilidad y los resultados de la sepsis grave sigue siendo poco claros. Los factores genéticos pueden jugar un papel importante en los individuos más jóvenes, pero podría ser menos importante en los adultos mayores, donde las enfermedades crónicas pueden desempeñar un papel más importante. Por otra parte, las variantes comunes pueden tener un riesgo atribuible más pequeño, mientras que ciertas variantes raras pueden conducir a un mayor riesgo atribuible.

En cuanto a los factores de riesgo ambientales, se tiene claro que la sepsis grave es más común en los meses más fríos, tanto en el Reino Unido (35% mayor en invierno que en verano) (16) y Estados Unidos (17,7% mayor en otoño que en verano) (16,17). La tasa de letalidad para la sepsis también es mayor en invierno, a pesar de la similar gravedad de la enfermedad. Las infecciones respiratorias tienen el mayor cambio de temporada, con su mayor incidencia en los meses más fríos; mientras que las infecciones genitourinarias son significativamente más frecuentes en verano. En el Ecuador no contamos con un registro epidemiológico sobre los factores ambientales y la incidencia de sepsis, en parte porque no contamos con estaciones climáticas; de todos modos es notorio que en temporadas de invierno aumenta el riesgo de enfermedades infecciosas, que a la larga podrían desencadenar procesos sépticos.

Como se mencionó anteriormente, el aumento de carga de las condiciones crónicas de salud son factores de riesgo importantes para la sepsis grave. Muchas comorbilidades como la diabetes y la insuficiencia renal crónica influyen en la susceptibilidad y dan como resultado sepsis grave (17).

Algunas poblaciones de grupos especiales merecen una mención aparte y se describirán a continuación:

a. Malignidad.

El cáncer es una de las co-morbilidades más comunes entre los pacientes con sepsis grave. El cáncer aumentó el riesgo de sepsis más que cualquier otra comorbilidad y la fuente de infección estaba relacionada con el tipo de cáncer; por ejemplo, los pacientes con cáncer de pulmón eran especialmente propensos a desarrollar neumonía (16). La sepsis contribuyó al 30% de todas las muertes por cáncer en hospitalizados (16). El cáncer incrementó la tasa de letalidad de la sepsis en un 55% (117). Sin embargo, esto está disminuyendo con el tiempo, las tasas de letalidad por sepsis asociada al cáncer cayeron de 44,7% en 1979 al 23,8% en 2001 (17), tal vez debido a la quimioterapia más segura, o tal vez sólo en paralelo a la mejora general en el tratamiento de sepsis. Mientras que el riesgo de desarrollar sepsis grave fue 8,7 veces mayor en cáncer hematológico, en comparación con los tumores sólidos, la mortalidad hospitalaria de la sepsis grave fue similar en cada grupo.

b. Obesidad.

Aunque si bien no es tema del presente estudio se ha demostrado que la obesidad es una epidemia de rápido crecimiento en todo el mundo y se asocia con otras condiciones que incluyen diabetes, enfermedades cardiovasculares y respiratorias, así como el cáncer (18). Los efectos de la obesidad en la susceptibilidad a sepsis severa y los resultados no están bien descritos, pero los pacientes obesos son más susceptibles a las infecciones y tienen más probabilidades de desarrollar complicaciones graves de las infecciones comunes (18).

c. Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La epidemiología de la sepsis en pacientes con VIH está cambiando significativamente con los avances en la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Durante la última década, la proporción de pacientes seropositivos ingresados en la UCI ha aumentado de manera constante, al igual que su supervivencia general (19). En comparación con la era pre-TARGA, la mayoría de los pacientes con VIH están hospitalizados o ingresados en la unidad de cuidados intensivos por una enfermedad no relacionada con el SIDA, siendo la más común la sepsis (19).

Datos de un estudio en los Estados Unidos encontró, que aproximadamente un 13,7% de los pacientes VIH-positivos que ingresaron en terapia intensiva, tuvieron una mortalidad hospitalaria global del 42% (19). Entre los pacientes VIH-positivos, se identificaron 194 infecciones agudas, de los cuales la mayoría eran nosocomial o asociada a la salud (57,7%). El resto eran relacionados con el SIDA (28,4%) o adquirida en la comunidad (13,9%).

d. Pacientes pediátricos.

Si bien no se considera en el presente estudio el tema de la sepsis en pacientes pediátricos con cáncer, siendo un criterio de exclusión, existen análisis de una base de datos administrativa grande a partir de datos de alta hospitalaria de 7 estados de Estados Unidos que informó de un aumento del 81% en casos de sepsis pediátricos entre 1995 y 2005, lo que corresponde a un aumento de la prevalencia de 0,56 a 0,89 por cada 1000 habitantes pediátricos (18). Este incremento se debió en gran parte por un aumento desproporcionado de la sepsis grave en los recién nacidos, especialmente aquellos con muy bajo peso al nacer (9,7 vs. 4,5 por 1000 nacimientos) (18). De los casos en que se identificó el sitio de infecciones, el respiratorio (48,9%) y la bacteriemia primaria (18,1%) fueron los dos más comunes.

e. El sexo y la raza.

Las mujeres parecen tener un menor riesgo de desarrollar sepsis que los hombres (19), si el mayor riesgo masculino de desarrollar sepsis grave refleja una mayor predisposición de desarrollar una infección o de progresar a sepsis grave se desconoce, ni los mecanismos subyacentes de estas disparidades. Una combinación de diferencias en la carga de las enfermedades crónicas, de la enfermedad subclínica en particular, los factores sociales y ambientales y la predisposición que causan las diferencias genéticas en la respuesta inmune del huésped a la infección probablemente contribuyen a las diferencias observadas.

Los estudios epidemiológicos reportan consistentemente una mayor incidencia de sepsis grave entre los afro descendientes en comparación con los pacientes blancos (19). La tasa de sepsis severa superior se debe tanto a una mayor tasa de infección en pacientes afro descendientes y a un mayor riesgo de desarrollar disfunción orgánica aguda. . Similar a las diferencias de género, una combinación de diferencias en la carga de las enfermedades crónicas, los factores sociales y ambientales, y la respuesta inmune a la infección probablemente contribuyen a las diferencias observadas en la infección y las tasas de hospitalización relacionada con sepsis grave. Una mayor prevalencia de la enfermedad renal crónica y diabetes entre los pacientes afrodescendientes hospitalizados por infección puede explicar, en parte, altas tasas de hospitalización por infección (20).

1.6 Manifestaciones Clínicas.

Existe un continuum, de gravedad creciente desde la infección, a través de la bacteriemia y la sepsis en los pacientes con cáncer, llegando hasta el síndrome de alteración multiorgánica y el shock séptico. La clínica es muy similar a la de los pacientes sin cáncer, es decir, fiebre, escalofríos, taquicardia, taquipnea, mialgias, cefalea y confusión o alteración del estado de consciencia.

Todo esto está relacionado al TNF (factor de necrosis tumoral); en estudios se ha demostrado que la inyección de una toxina bacteriana produce una

liberación de TNF y esto, a su vez, la sintomatología mencionada en el lapso promedio de 3 horas (20).

La fiebre suele ser frecuente pero no constante y aproximadamente un 10% de los pacientes con sepsis presenta hipotermia (20) y más frecuente en ancianos, alcohólicos, pacientes con insuficiencia renal. El 20% de la sepsis por bacilos gramnegativos cursa con hipotermia (20), por lo que la temperatura rectal inferior a 36,5 grados centígrados puede ser, no solo, un indicador de sepsis sino también, de peor pronóstico.

En la piel puede observarse signos de hipoperfusión como livedo reticularis, frialdad cutánea y diátesis hemorrágica como petequias y equimosis. La púrpura fulminante constituye un cuadro grave de shock séptico y CID, en el que existe necrosis hemorrágica extensa de partes acras, que lleva a la gangrena y amputación espontánea. En la piel pueden aparecer lesiones necrosantes rodeadas de inflamación debidas a embolizaciones sépticas. Todos estos trastornos conducen a una insuficiente utilización de oxígenos en los tejidos y a la producción de lactato, llevando a una acidosis láctica grave y deterioro progresivo de todos los órganos.

La taquipnea, característica de la primera fase de la bacteriemia, puede evolucionar a acidosis metabólica; la hipoxemia que suele ser en un inicio moderada puede agravarse rápidamente si aparece un pulmón de shock o SDRA (síndrome de distres respiratorio del adulto). Las alteraciones mentales por hipoperfusión cerebral suelen manifestarse por signos de encefalopatía, con agitación, confusión y obnubilación progresivas; más tardíamente puede aparecer la neuromiopatía del paciente crítico.

Existen los criterios y manifestaciones clínicas para definir sepsis revisados en la conferencia del año 2000 de sepsis por la ACCP/SCCM y son la presencia de SIRS con un foco infeccioso probable o confirmado, también se toma en cuenta sepsis grave que es la disfunción aguda de uno o más órganos, traducándose esto en hipoperfusión e hiperlactacidemia.

Finalmente, existe un cuadro de shock séptico que por definición es una Sepsis Grave con hipotensión refractaria a fluido terapia que precisa de aminas vasoactivas y que, por definición y fisiopatología, se considera de mal pronóstico y debe ser tomado en cuenta.

1.7 Diagnostico.

Los criterios de SIRS descritos previamente se propusieron como el pilar fundamental del diagnóstico temprano de la sepsis y, a pesar de la copiosa literatura al respecto hoy es claro que tal definición, aunque conceptualmente válida, es insuficiente. Diversos estudios han encontrado que tales criterios tienen bajas sensibilidad y especificidad (21).

Por las dificultades planteadas con el concepto de SIRS, se considera necesario complementar la lista de signos y síntomas de sepsis con varios marcadores de enfermedad general, inflamación, anormalidad hemodinámica, disfunción de órganos o falla de perfusión tisular.

Es así como las Sociedades de Cuidado Intensivo de Europa y Estados Unidos en la última Conferencia Internacional de Definición de Sepsis, afirmaron que el diagnóstico de sepsis debería ser considerado ante la presencia de infección, sospechada o confirmada.

Por otro lado, el papel de los hemocultivos ha sido considerado como una técnica diagnóstica estándar en el enfoque de los pacientes que tienen sospecha de infección sistémica o bacteriemia; algunos estudios cuestionan su utilidad al considerar que los falsos positivos son tan frecuentes o más que los verdaderos positivos y, los primeros aumentan la estancia hospitalaria sin afectar las tasas de mortalidad (21).

La tasa de hemocultivos positivos es muy variable dependiendo, entre otros factores, del sitio primario de infección, las características del huésped, el microorganismo aislado y la gravedad de la infección. Los hemocultivos pueden ser positivos en cerca de 50% de los pacientes con sepsis grave y choque

séptico, pero apenas en 20% de los casos de sepsis (17). Sin embargo, la ventaja potencial de identificar el microorganismo y su susceptibilidad a los antibióticos hace que la obtención de muestras para hemocultivos sea una práctica recomendada para establecer un tratamiento antibiótico definitivo. La recomendación es cultivar más de 20 mL. de sangre divididos en muestras para aerobios y anaerobios. Al parecer, el volumen total es más importante que el tiempo o el uso de múltiples sitios; sin embargo, varias muestras pueden ayudar a distinguir los verdaderos patógenos de los contaminantes (21). Se deben tomar muestras para cultivos de otros sitios de acuerdo con el foco probable de infección (orina, líquido pleural, líquido articular, líquido cefalorraquídeo, esputo u otras secreciones).

Ciertos exámenes, por la facilidad de realizarlos, por su amplio uso y por la rapidez de sus resultados se usan como marcadores de sepsis o predictores de bacteriemia. El hemoleucograma o biometría hemática con recuento diferencial cumple algunas de estas características; la leucocitosis, la neutrofília y la bandémia están asociadas comúnmente con la presencia de infección, aunque su sensibilidad y especificidad son bajas.

Un estudio prospectivo observacional, llevado a cabo en pacientes mayores de 65 años con cáncer, mostró que los leucocitos por encima de 11.400/ μ L o por debajo de 4.300/ μ L tenían una sensibilidad de 57% y una especificidad de 55%; si el recuento de células blancas era anormal y además había desviación a la izquierda (presencia de más de 74% de neutrófilos en el diferencial o más de 11% de bandas), la sensibilidad era de 93% y la especificidad, de 11%(22)

Un recuento de glóbulos blancos mayor de 15.000/ μ L tiene un valor predictivo positivo de 36% para enfermedad grave (22). Además, en un estudio de pacientes con sospecha de sepsis nosocomial un valor de leucocitos mayor de 12.000/ μ L fue predictivo de bacteriemia (22). El paciente con sepsis también puede presentarse con linfopenia y neutropenia, con un riesgo de bacteriemia que aumenta a medida que disminuye el recuento de linfocitos, lo que se puede relacionar con datos teóricos, según los cuales el aumento del factor de

necrosis tumoral (TNF) causa apoptosis de linfocitos, siendo esto muy común en personas con cáncer ya sea hematológico como de vísceras.

Otros marcadores de diagnóstico.

La Proteína C Reactiva (PCR) es una molécula liberada por el hígado durante la respuesta de fase aguda a la inflamación. De otro lado, la Procalcitonina (PCT) es un precursor de la calcitonina sintetizado por las células tipo C de la tiroides y cuya función en la sepsis aún no se conoce bien. Diversos estudios evaluaron la capacidad de la PCT para diagnosticar la sepsis en pacientes que requirieron UCI, y encontraron sensibilidades entre 65 al 97% y especificidades entre 48-94% (22-24). Solo en tres de estos estudios, la PCT fue mejor marcador de sepsis que la PCR (23-25). Teniendo en cuenta que la mayoría de las investigaciones se hicieron en UCI y en pacientes sin cáncer y no en salas de emergencia u hospitalización, el hallazgo de la aparente superioridad de la PCT para discernir entre SRIS de origen infeccioso y no infeccioso debe interpretarse en su contexto.

Dos de los pocos estudios hechos en pacientes con cáncer no críticos mostraron que la PCR tenía mejores sensibilidad y especificidad que la PCT en urgencias, pero la PCT conservó su valor como predictor de gravedad de la sepsis (26,27). La mayoría de las investigaciones concluyen que la PCR es un marcador potencial de la presencia de sepsis y de su gravedad, aunque presenta la dificultad de no discernir completamente entre pacientes con enfermedades inflamatorias no infecciosas e infecciosas (26,27). Los estudios presentan puntos de corte diferentes para definir la anormalidad en los dos mediadores, pero es claro que a mayores valores se incrementa la discriminación de ambas pruebas.

Papel de la citoquinas.

Los productos bacterianos activan los mecanismos sistémicos de defensa tales como los factores plasmáticos (complemento y cascada de la coagulación) y los componentes celulares (neutrófilos, monocitos, macrófagos y células

endoteliales). Estos factores son capaces de activar las células que producen citoquinas potencialmente tóxicas para el huésped, tales como el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y las Interleuquinas IL-1, IL-6 y IL-8. De éstos, la IL-6 y el TNF son los más estudiados para identificar en el servicio de urgencias a los pacientes infectados con alto riesgo de desarrollar choque séptico (26-27). Sin embargo, las deficiencias metodológicas y la extrema variabilidad en las poblaciones de estudio impiden extraer una conclusión válida. La IL-6 podría ser útil para distinguir los pacientes con sepsis de los que tienen SRIS aislado y con un valor de 257 ng/L se obtuvieron sensibilidad del 62% y especificidad del 87% (28). Por otro lado, la IL-8 parece correlacionarse con la ocurrencia de bacteriemia, pues muestra una especificidad de 98,7% contra 84,4% de la IL-6.

Otros métodos diagnósticos.

Más de 80 marcadores biológicos de sepsis han sido investigados tanto por sus capacidades de diagnóstico como de pronóstico (28). Sin embargo, las dificultades en su disponibilidad, el tiempo para obtener los resultados o la carencia de una estandarización clara han limitado su uso en la práctica clínica diaria. Algunos de ellos aún se encuentran en investigación y parecen ser prometedores para el futuro próximo.

Se ha evaluado el papel de la fosfatasa alcalina para predecir bacteriemia (28), especialmente por algunas especies de Bacteroides. Sin embargo, este marcador carece de la especificidad suficiente para ser de valor, dado que se puede elevar tanto en procesos infecciosos que afectan los sitios donde se produce (artritis, osteomielitis, absceso renal) como por alteraciones del hígado y la vía biliar.

El Factor de Crecimiento de Hepatocitos (HGF por su sigla en inglés) es un potente mitógeno que se ha encontrado elevado en el plasma de pacientes con sepsis. Un estudio evaluó su papel en pacientes con sepsis y se lo encontró elevado en pacientes con sospecha de infección; no así en los que no estaban infectados, sin hallar relación con la mortalidad (28).

La Neopterinina fue evaluada junto a la Procalcitonina como predictora de sepsis, Disfunción Orgánica Múltiple y muerte en pacientes politraumatizados (29). Se trata de una proteína liberada por los monocitos activados, y en este estudio no se encontró relación entre su elevación al segundo día del trauma y su capacidad para detectar los pacientes en sepsis o con riesgo de morir.

El TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells-1) es un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas, cuya expresión está aumentada en las células encargadas de la fagocitosis ante la presencia de bacterias u hongos (29).

Concentraciones de TREM-1 soluble de 5 ng/L o más en el lavado bronco alveolar pueden indicar neumonía asociada al ventilador (29). Un estudio evaluó la capacidad de este marcador para distinguir pacientes con sepsis de otros con SRIS de causa no infecciosa admitidos a una UCI: se encontró que el TREM-1 tiene un valor de discriminación mayor comparado con la procalcitonina y la proteína C reactiva. Con un punto de corte de 60 ng/mL, el TREM-1 soluble tiene una sensibilidad del 96%, una especificidad del 89%, un LR (del inglés likelihood ratio) positivo de 8,6 y un LR negativo de 0,04. Así, en pacientes admitidos a una UCI, el TREM-1 soluble podría ser el marcador que ofrezca el más alto grado de certeza para identificar a los pacientes que tienen sepsis; lamentablemente en nuestro medio, este marcador no se puede medir ni cuantificar por lo que su utilidad queda relegada.

Otros mediadores evaluados van desde el óxido nítrico, la proteína de unión al lipopolisacárido, la expresión de CD4 en neutrófilos y el amiloide sérico A, hasta la expresión de genes patrón en pacientes con sepsis grave, evaluada por técnicas de hibridación in situ (30). También se han explorado técnicas estadísticas avanzadas en un esfuerzo por predecir el riesgo de sepsis o de muerte a partir de una serie de datos clínicos y de laboratorio (30). Sin embargo, se deben estudiar y validar todas las pruebas y métodos mencionados mediante estudios clínicos apropiados, antes de intentar alguna recomendación en un futuro.

1.8 Factores Pronósticos.

De los factores pronósticos nos remitiremos a los usualmente reconocidos y considerados en este estudio pues, como se menciona en párrafos anteriores, actualmente se están investigando y existen muchos factores pronósticos pero no han presentado una utilidad clínica importante ni tampoco se han considerado marcadores de fácil acceso y comúnmente aplicados. Es por esto que nos remitiremos a la importancia de la procalcitonina como un marcador de laboratorio, se excluye a la PCR ya que, como es bien conocido está alterada en la gran mayoría de pacientes con cáncer, ya sea por su tratamiento, comorbilidades, o el mismo cáncer que hace que se encuentren en un estado proinflamatorio constante.

De los scores utilizados habitualmente se considera como factores pronósticos al APACHE II y al SOFA dejando a un lado otros scores pronósticos, como por ejemplo SAPS II y escala de MODS, entre otros, por ser menos conocidos y, por ende más difíciles de aplicar.

Si bien dichos scores, es decir APACHE II y SOFA son utilizados no exclusivamente en sepsis ni tampoco en cáncer, se los analizara para valorar la mortalidad por sepsis y cáncer.

a. Procalcitonina.

Para ser clínicamente útil, un biomarcador de sepsis debe proporcionar información adicional a la que ya se dispone de previsiones establecidas tanto clínicas (por ejemplo, la historia y examen) como de investigaciones; por ejemplo, la proteína C reactiva (PCR) y el recuento de glóbulos blancos (CMI). Para ello, tiene que ser capaz de diferenciar la infección bacteriana con precisión por causas no infecciosas y virales de SIRS, y estar disponible de manera oportuna y rentable. La utilidad de un biomarcador mejora potencialmente si puede indicar la gravedad de la infección y es capaz de actuar como una guía para la eficacia de la terapia. La procalcitonina o PCT se ha estudiado en pacientes críticos tanto como una prueba de diagnóstico y pronóstico, como por su capacidad para ayudar a la administración de

antibióticos, acortando con seguridad, la duración del curso de antibióticos. Los estudios presentan considerables desafíos metodológicos en esta cohorte de pacientes (por ejemplo; en el diseño inicial y la posterior contratación de los pacientes) para determinar la procalcitonina como marcador de mortalidad. Gran parte de la evidencia hasta la fecha, es de naturaleza observacional, aunque se han realizado algunos ensayos aleatorios y otros están en curso (31).

PCT es un precursor de la hormona calcitonina y se sintetiza fisiológicamente por las células de la tiroides. En condiciones normales, los niveles de PCT en el suero son bajos ($<0,1$ ng/ml). Sin embargo, en la infección bacteriana, la PCT se sintetiza en diversos tejidos neuroendocrinos extratiroideos como pulmón, endotelio e hígado, entre otros.

La secreción de PCT sistémica es un componente de la respuesta inflamatoria que parece ser relativamente específica para las infecciones bacterianas sistémicas. Existe evidencia de que las bacteriemias Gram-negativas causan aumentos de PCT superiores a bacteriemias por Gram-positivas (31). Es importante destacar que los niveles de PCT, en respuesta a la sepsis, no parecen ser afectados significativamente por el uso de esteroides (31).

Para ser un biomarcador de diagnóstico útil en la sepsis bacteriana, la sustancia que se está midiendo debe elevarse por encima de los niveles normales temprano en el curso del proceso infeccioso. En las infecciones bacterianas, los niveles de PCT en suero comienzan a elevarse a las 4 horas después de la aparición de la infección sistémica y el pico ocurre entre las 8 y 24 h, teniendo un segundo pico entre 72 horas y cinco días. En contraste, la PCR, que con la excepción de la CMI es el biomarcador más comúnmente utilizada de la infección, se eleva lentamente y los picos se presentan a las 36 horas después de la exposición de endotoxinas bacterianas (31).

En los pacientes quirúrgicos, el panorama es menos claro ya que, la PCT puede aumentar después de un traumatismo o cirugía, cirugía abdominal

particularmente importante y en la pancreatitis. Sin embargo, algunos autores han encontrado que los niveles de PCT sólo aumentan transitoriamente durante (12-24 horas) después de la cirugía, en ausencia de infección.

La PCT tiene una vida media de 24 horas aproximadamente, por lo que una muestra puede ser recogida y enviada al laboratorio como con otras pruebas bioquímicas de rutina; el resultado puede variar dependiendo de las circunstancias locales y el equipo de prueba de PCT utilizado, pero un promedio tiempo de respuesta parece ser 3 horas (31).

Una serie de estudios han analizado la capacidad diagnóstica de PCT en pacientes críticamente enfermos y, más concretamente, su capacidad para diferenciar entre SIRS y sepsis bacteriana (20-27). Estos estudios son generalmente pequeños (<200 pacientes); además son metodológicamente heterogéneos y utilizan diferentes puntos de corte de PCT de corte para definir la normalidad. Los resultados son contradictorios, por lo que es difícil sacar conclusiones firmes pero dos meta-análisis realizados en los últimos 5 años han tratado de aclarar la situación (31).

Se realizó un estudio en el que se determinó que la PCT (AUROC = 0,81) y el secuencial fallo (SOFA), pero no PCR, fueron los únicos predictores independientes de infección en 103 pacientes de cuidados intensivos con sospecha de sepsis (31). Como reflejo de esto, el Colegio Americano de Medicina de Cuidados Críticos y la Infectious Diseases Society of America han recomendado recientemente, como nivel 2, a la PCT sérica, que puede ser utilizado como "una herramienta de diagnóstica para discriminar la infección como la causa de la fiebre o sepsis " siendo útil para la evaluación en adultos gravemente enfermos con infección (31).

La PCT también es potencialmente útil para el diagnóstico y pronóstico en pacientes críticamente enfermos (cáncer) que se deterioran durante su ingreso cuando la infección bacteriana intercurrente entre el diagnóstico diferencial

como la causa del deterioro. La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM) es uno de los problemas más comunes, su diagnóstico es particularmente difícil porque los signos clínicos son, a menudo, no específicos y no hay ninguna prueba diagnóstica estándar de oro. Además, las pruebas microbiológicas en aspirados endotraqueales pueden ser difíciles de interpretar debido a la colonización microbiana del tracto respiratorio (31). Esta incertidumbre puede conducir al retraso en el diagnóstico y tratamiento de la NAVM y resultados clínicos más pobres; pero también es ampliamente reconocido que la VAP se diagnostica más pero los pacientes se tratan, a menudo por demasiado tiempo. Una prueba de diagnóstico que indique la presencia temprana de infección bacteriana de las vías respiratorias con cierta seguridad en pacientes ventilados representaría claramente un avance clínico importante.

Se ha observado que los niveles séricos de PCT también se elevan con el aumento de la gravedad de la sepsis y disfunción de órganos. Esto ha originado al interés en el uso del PCT como indicador pronóstico en pacientes críticos y se han realizado una serie de estudios, aunque la gran mayoría, no toman en cuenta pacientes con cáncer independiente de la estirpe y tratamiento.

Uno de los estudios más grandes fue realizado por Jensen et al (28), observó mediciones diarias del PCT en 472 pacientes de cuidados críticos y correlacionó los resultados con todas las causas de mortalidad en un período de estudio de 90 días. Ellos encontraron que un alto PCT máximo y un aumento del valor del PCT tras la primera lectura > 1.0 ng / ml eran ambos predictores independientes de mortalidad a los 90 días. El riesgo relativo de mortalidad aumenta con cada día el valor del PCT siguió aumentando después de la primera lectura > 1.0 ng / ml: 1,8 (IC del 95% 1.4 a 2.4) durante 1 día, 2,2 (95% CI 1,6 a 3,0) durante 2 días y 2.8 (95% CI 2,0 a 3,8) durante 3 días. En contraste, los niveles de proteína C reactiva y el CMI no resultaron ser predictivos de la mortalidad.

La evidencia para el uso de PCT para predecir la mortalidad en los pacientes después de la cirugía es más complicada de interpretar, entre otras cosas porque los estudios han encontrado puntos de corte marcadamente diferentes razón por la que no se recomienda rutinariamente la procalcitonina como marcador post-quirúrgico.

b. APACHE II.

El score Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), es un sistema de valoración pronóstica de mortalidad, que consiste en detectar los trastornos fisiológicos agudos que atentan contra la vida del paciente y se fundamenta en la determinación de las alteraciones de variables fisiológicas y de parámetros de laboratorio, cuya puntuación es un factor predictivo de mortalidad, siendo este índice válido para un amplio rango de diagnósticos (32). Se realizó con la finalidad de medir y cuantificar variables que orienten a un daño o anomalía fisiológica y a su vez, para determinar el riesgo inminente de muerte.

APACHE II fue designado para medir la gravedad de una enfermedad en pacientes adultos admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos. El límite inferior de edad no está claramente especificado en el artículo original, pero un límite aceptable es usar Apache II solamente para pacientes mayores de 15 años, edad en la cual los valores usados en los cálculos son similares a los de un adulto.

Este sistema de puntuación es usado de muchas maneras:

- Algunos procedimientos y algunas medidas solamente son aplicadas a pacientes con un cierto score de Apache II.
- El score APACHE II puede ser usado para describir la morbilidad de un paciente cuando se comparan los resultados con otros pacientes.
- Las mortalidades predichas son promediadas para grupos de pacientes a fin de obtener la morbilidad del grupo.

El conocer el pronóstico de un paciente en UCI con una enfermedad dada, permite administrar mejor los recursos utilizados y elaborar mejores planes de contingencia costo-efectivos. Este score también se ha utilizado en pacientes hospitalizados para determinar el riesgo de fallecer.

El puntaje del score es calculado con 12 mediciones fisiológicas de rutina como son: presión sanguínea, temperatura del cuerpo, pulsaciones cardiacas, etc. El puntaje resultante debe siempre ser interpretado en relación a la enfermedad del paciente.

El sistema de APACHE se ha clasificado como I, II y III y actualmente IV, debido a las variables que han agregado a la revisión original de 1985; en nuestro medio se utiliza, sobre todo, el score de APACHE II, ya que es con el que más se encuentra familiarizado el personal médico.

El problema con el score de APACHE II, considerado en la decisión del estudio, es que falla en predecir pronóstico en cierto grupo de pacientes como aquellos con cáncer, sobre todo hematológico, en pacientes con falla hepática, aquellos con patología cardíaca aguda y recuperación cardiovascular, quienes tienen niveles bajos de albumina (32).

El score de APACHE II tiene como inconveniente, además que subestima la mortalidad de pacientes que llegan de otra UCI, u otros servicios del mismo hospital, ni toma en cuenta el tratamiento previo del paciente. Otro punto de error es que el sistema jerarquiza un solo motivo de ingreso como el más importante, lo cual lo hace más impreciso en la evaluación global de mortalidad.

En cuanto a la recolección de datos del score, se considera que debe tomarse en cuenta los peores registros de las primeras 24 horas, esto parece sencillo pero también es una causa muy frecuente de error en la recolección. A su vez estos datos deben ser tomados por el médico que es el encargado del manejo clínico del paciente, para evitar errores en interpretación y existe otro error frecuente que es la omisión de datos.

Las variables se modificaron para el APACHE II a 12 (de 24 a 12), se excluyó el ácido láctico, la osmolaridad sérica, BUN fue reemplazado por la creatinina,

al igual que la preferencia del PH sobre el bicarbonato. De igual manera, existen variables como albúmina, gasto urinario, glucosa, que si bien se alteran, no contribuyeron o cambiaron los valores del APACHE II en el estudio original por lo que no se tomaron en cuenta y se utilizaron otros valores como los de creatinina para determinar la función renal.

c. SOFA.

El fallo multiorgánico es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en pacientes críticamente enfermos; con el desarrollo de unidades más modernas de unidades de cuidados intensivos y con el aumento notorio de infecciones severas con gérmenes resistentes a los antibióticos comúnmente utilizados, se organizó un consenso en Paris en 1994 con la finalidad de buscar herramientas, y scores para determinar la severidad de una infección, creando el score de SOFA (en inglés sepsis related organ failure assesment) para que, de manera objetiva, se cuantifique una disfunción orgánica, las dos mayores aplicaciones de este score son:

1. Entender la historia natural y la correlación de disfunción/fallo de varios órganos.
2. Manejar o Implantar de nuevas terapias en el curso de un fallo multiorgánico, es decir valorar los efectos de un tratamiento.

Es importante tomar en cuenta que el SOFA fue designado no como predictor, sino como un score que describe la serie de sucesos de las complicaciones de un paciente enfermo, con esto se tiene una orientación clara del riesgo de muerte en la evaluación.

Como se ha mencionado inicialmente se designó el score para uso en pacientes con sepsis pero se ha utilizado también para pacientes que no tienen sepsis.

Las variables tomadas en cuenta se basan en los órganos más importantes de nuestro organismo; en cuanto a la falla cardiaca se valora la necesidad de soporte vasoactivo. La evaluación neurológica es en ocasiones complicada debido a que los pacientes se encuentran sedados para procedimientos, por lo

que el score pierde especificidad, razón por la que se recomienda realizar la escala de Glasgow en ausencia de administración de sedantes o relajantes.

Uno de los problemas para medir este score es el desconocimiento general que muchos profesionales tiene, sobre todo aquello que tienen poco contacto o manejo de pacientes en terapia intensiva por lo que se dificulta tanto la interpretación, como la realización del score. Es por eso que tiene una limitación notoria en pacientes que están fuera de UCI, además que valora la respuesta o agravamiento orgánico en pacientes que reciben medicación que se usa casi siempre exclusivamente en UCI (33).

1.9 Tratamiento de la sepsis.

Si bien parte de este presente trabajo no trata sobre el tratamiento de la sepsis, se describe brevemente los lineamientos más importantes.

El tratamiento va dirigido a combatir las causas de la infección. Ya que se produce casi siempre por bacterias normalmente se utilizan antibióticos. Es importante que este tratamiento con antibióticos comience lo antes posible tras diagnosticar la sepsis, preferiblemente en las primeras 24 horas de la enfermedad. Se recomienda hacer una reevaluación cada dos o tres días de los antibióticos usados en el tratamiento. De este modo, se puede disminuir el riesgo de que desarrolle resistencia a los antibióticos. Normalmente, un tratamiento de 7 a 10 días es suficiente.

Si se comprueba que se debe a una infección por hongos del género *Cándida*, se aconseja utilizar los tratamientos efectivos correspondientes (antimicóticos), como son los imidazoles.

La sepsis puede evolucionar ya en las primeras horas hacia un estado grave con peligro de muerte, es por eso, la infección diseminada, al igual que un infarto de miocardio agudo o una apoplejía se considera una emergencia médica, por lo que un tratamiento rápido y apropiado puede ser decisivo para sus perspectivas de curación.

Ante una sepsis, por lo tanto, pueden ser necesarias otro tipo de medidas además de combatir el agente patógeno causante.

En el caso de una sepsis grave o de un shock séptico, es importante comprobar que el suministro de oxígeno y la presión sanguínea son lo suficientemente altos antes de comenzar el tratamiento contra los causantes. Para lograrlo, se le administran líquidos al afectado por vía intravenosa. Si a pesar de este tratamiento de reemplazo de volumen la presión sanguínea es muy baja o la irrigación a los órganos no está garantizada, se aplican determinadas fármacos (análogos de hormonas) para estimular el sistema cardiovascular: Catecolaminas (tales como la noradrenalina o la dopamina).

1.10 Población de estudio.

La recolección de datos se realizó en dos tiempos, un primer tiempo retrospectivo y un segundo prospectivo. El estudio es analítico observacional sobre una Cohorte de pacientes oncológicos con sepsis. Se determinó la utilidad de los niveles de procalcitonina, el score de APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) y del SOFA (Evaluación de fallo orgánico secuencial) para predecir la mortalidad de estos pacientes a los 5 días y 30 días de hospitalización.

2. Metodología:

Variable independiente: Sepsis

Infección Sistémica Severa, cumple criterios o no cumple criterios **ACCP/SCCM**.

Variable dependiente: Mortalidad por infección

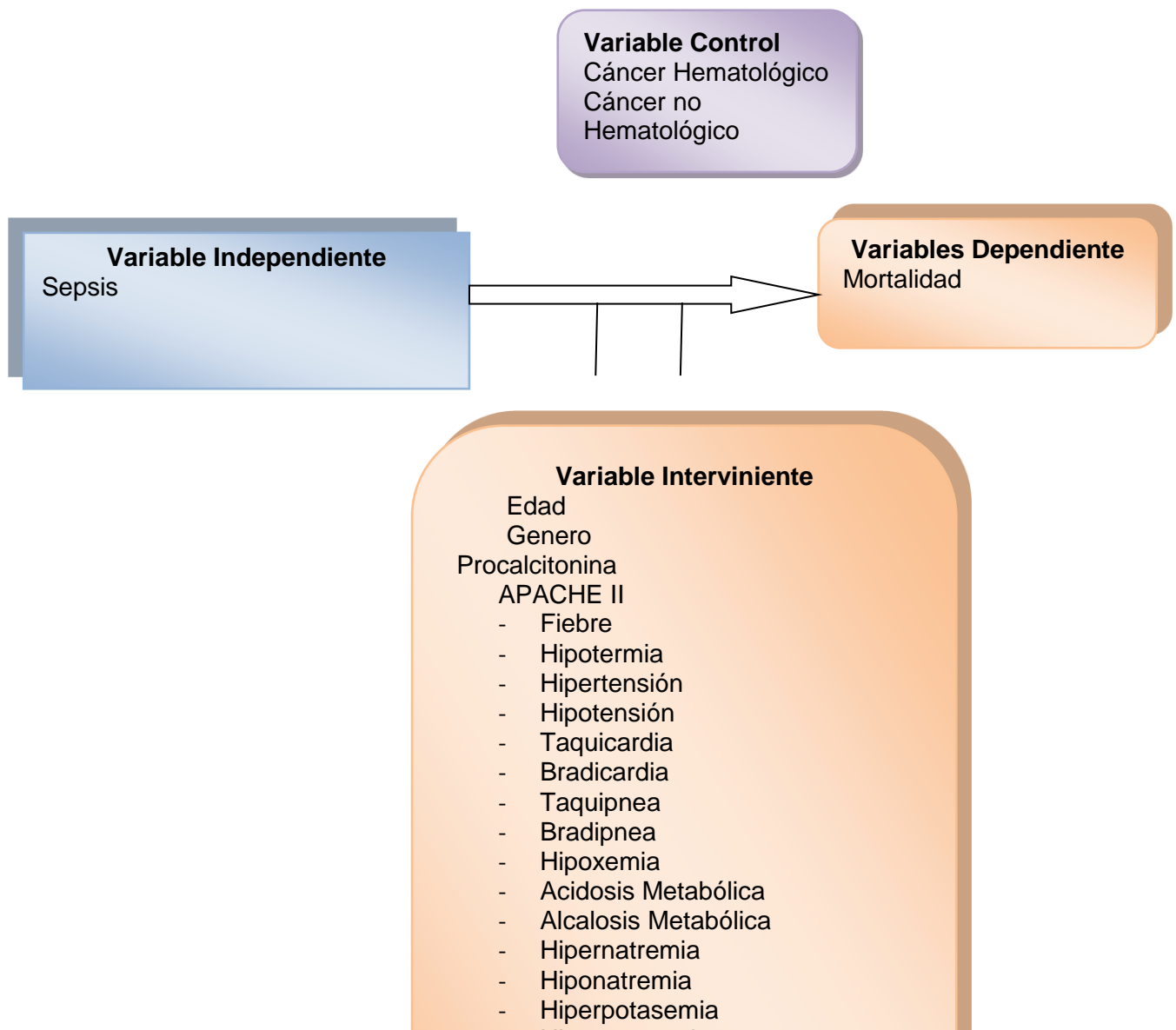
Porcentaje de pacientes que fallecen con criterios de sepsis.

Variables interviniente:

- Escalas de SOFA, APACHE II (y las variables de cada score).
- Niveles de Procalcitonina.
- Género: masculino/femenino
- Edad: >18 años

Población de estudio: Pacientes mayores de 18 años con cáncer que acuden al Hospital Oncológico SOLCA, núcleo de Quito.

2.1 Esquema de variables:



2.2 Instrumentos estadísticos:

Se trabajó con todo el universo de pacientes que cumplieron con criterios de inclusión para el estudio descrito.

Tipo de Estudio: casos y testigos (controles) anidados dentro de una cohorte.

El objetivo es determinar si la procalcitonina, APACHE II y SOFA son predictores de mortalidad en pacientes oncológicos con sepsis a los 5 días y 30 días de su ingreso.

2.3 Fuentes de datos, instrumentos, recursos y procedimientos:

Procedimiento de recolección de datos: La información se recolectó de todos los pacientes que acudieron a emergencia, que se encuentran hospitalizados y que constan en el sistema informático de SOLCA Quito. Se validaron los datos por el autor del estudio.

2. 4 Criterios de Inclusión y Exclusión

Inclusión.

1. Hombres y mujeres.
2. Mayores de edad.

3. Pacientes que tengan como diagnostico cáncer ya sea hematológico o no hematológico.
4. Pacientes que cumplan criterios de Sepsis.

Exclusión.

1. Pacientes que no tengan valores de procalcitonina.
2. Pacientes que no tenga el score de APACHE II.
3. Pacientes que no tengan el score de SOFA.
4. Pacientes que no entren en el grupo etario determinado.
5. Pacientes valorados por Consulta Externa.
6. Pacientes Paliativos.

2.5 Procedimientos diagnósticos:

Se realizará exámenes de laboratorio, extracción de sangre para medición de procalcitonina, electrolitos (sodio, potasio), biometría hemática, función hepática y renal y gasometría arterial. Los valores alterados representan factores de riesgo y suman en el puntaje de los scores estudiados.

2.6 Plan de análisis estadístico:

El análisis de los datos se efectuó para el total de sujetos válidos investigados. La descripción de las variables cualitativas (categóricas) se realizó mediante porcentajes y para las variables cuantitativas (numéricas) se empleó la media y moda como estimadores de tendencia central y la desviación estándar y rango como medidas de dispersión.

Se calculó la prevalencia de la procalcitonina igual o mayor a 5, al igual que los scores de APACHE II igual o mayor 10 y SOFA igual o mayor a 6 (como positivos).

Análisis descriptivo e inferencial principal.

Resultados de frecuencia porcentual e intervalos de confianza de la misma, para variable principal de desenlace (mortalidad) empleada para conformar los grupos de estudio, como lo indica la Tabla 1.

Tabla 1. Conformación de tabla de mortalidad, casos y controles.

Variable	Grupo total	IC95%
	[n=139 (%)]	[%]
Mortalidad a los 5 días	22 (15.8)	10.6 – 22.8
Mortalidad a los 30 días	46 (33.1)	25.8 – 41.2
Mortalidad global	68 (48.9)	40.7 – 57.1
(casos incidentes de estudio)		

Datos se presentan como número (porcentaje). **IC95%:** intervalo de confianza al 95% para la proporción.

Análisis descriptivo y comparativo general

Frecuencia y comparación de datos generales para grupo total y subgrupos principales. Ver Tabla 2.

Tabla 2. Casos incidentes de mortalidad y testigos sobrevivientes a los 30 días de seguimiento

Variable	Grupo total	Casos	Testigos	p
	[n=139 (%)]	[n=68 (%)]	[n=71 (%)]	
Sexo				
Masculino	61 (43.9)	26 (38.2)	35 (49.3)	Ns
Femenino	78 (56.1)	42 (61.8)	39 (50.7)	---
Edad (años)				
(media ± DS)	57.8 ± 18.4	60.3 ± 17.5	55.3 ± 19.0	Ns
(rango)	18 – 90	24 – 90	18 – 88	
Mayor de 60 años	71 (51.1)	39 (57.4)	32 (45.1)	Ns
Ingreso				
UCI	77 (55.4)	37 (54.4)	40 (56.3)	Ns

Piso	55 (39.6)	27 (39.7)	28 (39.4)	Ns
Emergencia	7 (5.0)	4 (5.9)	3 (4.2)	Ns
Comorbilidad presente	67 (48.2)	37 (54.4)	30 (42.3)	Ns
HTA	32 (23.0)	15 (22.1)	17 (23.9)	Ns
Diabetes tipo 2	24 (17.3)	17 (25.0)	7 (9.9)	0.018
Insuficiencia renal	11 (7.9)	7 (10.3)	4 (5.6)	Ns
Insuficiencia cardíaca	3 (2.2)	1 (1.5)	2 (2.8)	Ns
VIH	5 (3.6)	2 (2.9)	3 (4.2)	Ns

Datos se presentan como número (porcentaje) o media \pm desviación y rango, estándar, según corresponda a la variable. **p**: nivel de significancia estadística (según χ^2 o t); comparación Casos vs. Testigos. **Ns**: no estadísticamente significativo. **NA**: no analizable. **[---]**: no procede comparación o dato ausente.

Análisis descriptivo y comparativo principal

Frecuencia y comparación de datos correspondientes a variables predictoras de mortalidad, para grupo total y subgrupos principales.

Tabla 3. Procalcitonina a las 24 horas.

Variable	Grupo total [n=139 (%)]	Casos [n=68 (%)]	Testigos [n=71 (%)]	P
Procalcitonina 24 hrs				
(media \pm DS)	14.25 \pm 24.2	23.87 \pm 29.0	5.03 \pm 13.3	<0.001
(IC95% de la media)	---	16.8 – 30.9	1.96 – 9.19	
(rango)	0.07 – 102.0	0.07 – 102.0	0.07 – 77.1	
(mediana [Q1:Q3])	---	9.6 (1.0 – 39.9)	1.0 (0.6 – 2.3)	
Diferencia entre medias (IC95%)	---	18.85 (11.31 – 26.38)		<0.001
“Outliers”	---	Casos #92 y # 99 (valor 90.0) p=ns		

Casos #76 y # 87 (valor 102.0) $p=ns$				
Testigos outliers $p=ns$				
Corrección por "outliers" No amerita. Test de Grubb $p=ns$ en outliers.				
Procalcitonina 24 hrs elevada (≥ 5.0 ng/mL)	53 (38.1)	42 (61.8)	11 (15.5)	<0.001

Datos se presentan como número (porcentaje) o media \pm desviación estándar, salvo que se indique lo contrario.

p: nivel de significancia estadística (según χ^2 o t); comparación Casos vs. Testigos.

Ns: no estadísticamente significativo.

[---]: no procede comparación/estimación o dato ausente (cero).

Tabla 4. Procalcitonina 72 horas.

Variable	Grupo total	Casos	Testigos	P
	[n=139 (%)]	[n=68 (%)]	[n=71 (%)]	
Procalcitonina 72 hrs				
(media ± DS)	21.84 ± 41.1	41.58 ± 51.5	2.94 ± 7.3	<0.001
(IC95% de la media)	---	29.1 – 54.1	1.19 – 4.68	
(rango)	0.05 – 359.0	0.10 – 359.0	0.05 – 55.2	
(mediana [Q1:Q3])	---	30.0 (6.3 – 67.0)	0.9 (0.2 – 2.0)	
Diferencia entre medias (IC95%)	---	38.64 (26.42 – 50.86)		<0.001
“Outliers”	---	Caso #82 (valor 359.0) p<0.05 Casos #92 y # 136 (valor 102.0) p=ns Testigos outliers p=ns		
Corrección por “outliers”	Exclusión de caso #82 significativo en Test de Grubb.			
Procalcitonina 72 hrs		Casos [n=67]	Testigos [n=71]	

<i>(media ± DS)</i>		36.84 ± 33.8	2.94 ± 7.3	<0.001
<i>Diferencia entre medias (IC95%)</i>	---	33.90 (25.76 – 42.04)		<0.001
Procalcit 72 hrs elevada (≥5.0 ng/mL)	64 (46.0)	54 (79.4)	10 (14.1)	<0.001

Datos se presentan como número (porcentaje) o media ± desviación estándar, salvo que se indique lo contrario. **p**: nivel de significancia estadística (según χ^2 o *t*); comparación Casos vs. Testigos. **Ns**: no estadísticamente significativo. [---]: no procede comparación/estimación o dato ausente (cero).

Tabla 5. APACHE II a las 24 horas y 72 horas.

Variable	Grupo total [n=139 (%)]	Casos [n=68 (%)]	Testigos [n=71 (%)]	P
Apache II 24 hrs (pts)				
(media ± DS)	16.5 ± 7.5	21.1 ± 6.8	12.2 ± 5.1	<0.001
(rango)	4 – 34	6 – 34	4 – 28	
(mediana [Q1:Q3])	14 (10 – 22)	22 (16 – 26)	10 (9 – 14)	
Apache II 24 hrs elevado (≥ 10 pts)	106 (76.3)	64 (94.1)	42 (59.2)	<0.001
Apache II 72 hrs (pts)				
(media ± DS)	16.6 ± 8.1	22.8 ± 6.6	10.6 ± 3.9	<0.001
(rango)	4 – 36	5 – 36	4 – 26	
(mediana [Q1:Q3])	14 (9 – 25)	25 (18 – 28)	10 (8 – 13)	
Apache II 72 hrs	104 (74.8)	66 (97.1)	38 (53.5)	<0.001

elevado (≥ 10 pts)

Datos se presentan como número (porcentaje) o media \pm desviación estándar, salvo que se indique lo contrario.

p: nivel de significancia estadística (según χ^2 o t); comparación Casos vs. Testigos.

Ns: no estadísticamente significativo.

[---]: no procede comparación/estimación o dato ausente (cero)

Tabla 6. SOFA a las 24 y 72 horas.

Variable	Grupo total [n=139 (%)]	Casos [n=68 (%)]	Testigos [n=71 (%)]	P
SOFA 24 hrs (pts)				
(media \pm DS)	5.4 \pm 4.2	7.9 \pm 4.2	3.1 \pm 2.6	<0.001
(rango)	0 – 15	0 – 15	1 – 14	
(mediana [Q1:Q3])	4 (2 – 9)	8 (4 – 12)	2 (1 – 4)	
SOFA 24 hrs elevado (≥ 6 pts)	59 (42.4)	48 (70.6)	11 (15.5)	<0.001
SOFA 72 hrs (pts)				
(media \pm DS)	5.6 \pm 4.4	8.8 \pm 4.0	2.6 \pm 2.2	<0.001
(rango)	0 – 14	1 – 14	0 – 14	
(mediana [Q1:Q3])	4 (2 – 10)	10 (5 – 12)	2 (1 – 4)	

SOFA 72 hrs elevado (≥ 6 pts)	58 (41.7)	49 (72.1)	9 (12.7)	<0.001
--	-----------	-----------	----------	--------

Datos se presentan como número (porcentaje) o media ± desviación estándar, salvo que se indique lo contrario.

p: nivel de significancia estadística (según χ^2 o t); comparación Casos vs. Testigos.

Ns: no estadísticamente significativo.

[---]: no procede comparación/estimación o dato ausente (cero)

Análisis descriptivo y comparativo secundario # 1

Frecuencia y comparación de datos de la escala **APACHE-II** considerados predictores de mortalidad, para grupo total y subgrupos principales. Casos incidentes de mortalidad y testigos sobrevivientes a los 30 días.

Tabla 7. Alteración de APACHE II a las 24 horas.

Alteración a 24 hrs	Grupo total	Casos	Testigos	P
	[n=139 (%)]	[n=68 (%)]	[n=71 (%)]	
Temperatura	107 (77.0)	60 (88.2)	47 (66.2)	0.002
Presión arterial media	84 (60.4)	52 (76.5)	32 (45.1)	<0.001
Frecuencia cardíaca	117 (84.2)	65 (95.6)	52 (73.2)	<0.001
Frecuencia respiratoria	88 (63.3)	57 (83.8)	31 (43.7)	<0.001
Pa O2	73 (52.5)	45 (66.2)	28 (39.4)	0.0016
pH	70 (50.4)	43 (63.2)	27 (38.0)	0.003

Sodio	58 (41.7)	36 (52.9)	22 (31.0)	0.008
Potasio	40 (28.8)	30 (44.1)	10 (14.1)	<0.001
Edad	89 (64.0)	51 (75.0)	38 (53.0)	0.008
Insuficiencia orgánica	29 (20.9)	22 (32.4)	7 (9.9)	0.0011
Glasgow	87 (62.6)	45 (66.2)	42 (59.2)	Ns
Insuficiencia renal	41 (29.5)	29 (42.6)	12 (16.9)	<0.001
Hematocrito	69 (49.6)	44 (64.7)	25 (35.2)	<0.001
Leucocitos	115 (82.7)	62 (91.2)	53 (74.6)	0.018

Datos se presentan como número (porcentaje). **p**: nivel de significancia estadística (según χ^2); comparación Casos vs. Testigos. **Ns**: no estadísticamente significativo.

Tabla 8. Alteración de APACHE II a las 72 horas. Casos incidentes de mortalidad y testigos sobrevivientes a los 30 días.

Alteración a 72 hrs	Grupo total [n=139 (%)]	Casos [n=68 (%)]	Testigos [n=71 (%)]	P
Temperatura	96 (69.1)	59 (86.8)	37 (52.1)	<0.001
Presión arterial media	82 (59.0)	55 (80.9)	27 (38.0)	<0.001
Frecuencia cardíaca	96 (69.1)	59 (86.8)	37 (52.1)	<0.001
Frecuencia respiratoria	84 (60.4)	58 (85.3)	26 (36.6)	<0.001
Pa O2	69 (49.6)	46 (67.6)	23 (32.4)	<0.001
pH	83 (59.7)	55 (80.9)	28 (39.4)	<0.001
Sodio	65 (46.8)	44 (64.7)	21 (29.6)	<0.001
Potasio	45 (32.4)	35 (51.5)	10 (14.1)	<0.001
Edad	89 (64.0)	51 (75.0)	38 (53.5)	0.008
Insuficiencia orgánica	37 (26.6)	29 (42.6)	8 (11.3)	<0.001

Glasgow	79 (56.8)	46 (67.6)	33 (46.5)	0.012
Insuficiencia renal	53 (38.1)	41 (60.3)	12 (16.9)	<0.001
Hematocrito	62 (44.6)	45 (66.2)	17 (23.9)	<0.001
Leucocitos	109 (78.4)	63 (92.6)	46 (64.8)	<0.001

Datos se presentan como número (porcentaje).

p: nivel de significancia estadística (según χ^2); comparación Casos vs. Testigos.

Ns: no estadísticamente significativo.

Análisis descriptivo y comparativo secundario # 2

Frecuencia y comparación de datos de la escala **SOFA** considerados predictores de mortalidad, para grupo total y subgrupos principales.

Tabla 9. Alteración de la escala de SOFA a las 24 horas y 72 horas

Variable	Grupo total [n=139 (%)]	Casos [n=68 (%)]	Testigos [n=71 (%)]	P
Alteración a 24 hrs				
PaO ₂	47 (33.8)	33 (48.5)	14 (19.7)	<0.001
Creatinina	46 (33.1)	33 (48.5)	13 (18.3)	<0.001
Bilirrubinas	72 (51.8)	43 (63.2)	29 (40.8)	0.008
Hipotensión arterial	85 (61.2)	51 (75.0)	34 (47.9)	0.0010
Plaquetas	67 (48.2)	49 (72.1)	18 (25.4)	<0.001

Glasgow	76 (54.7)	46 (67.6)	30 (42.3)	0.002
Alteración a 72 hrs				
PaO ₂	47 (33.8)	33 (48.5)	14 (19.7)	<0.001
Creatinina	46 (33.1)	33 (48.5)	13 (18.3)	<0.001
Bilirrubinas	72 (51.8)	43 (63.2)	29 (40.8)	0.008
Hipotensión arterial	85 (61.2)	51 (75.0)	34 (47.9)	0.0010
Plaquetas	67 (48.2)	49 (72.1)	18 (25.4)	<0.001
Glasgow	75 (54.0)	46 (67.6)	29 (40.8)	0.0015

Datos se presentan como número (porcentaje).

p: nivel de significancia estadística (según χ^2); comparación Casos vs. Testigos.

Ns: no estadísticamente significativo.

Análisis principal de asociación

Factores predictivos principales y magnitud de su asociación con el riesgo de mortalidad global.

Tabla 10. Factores predictivos principales a los 5 y 30 días de seguimiento.

Variable	Casos [n=68 (%)]	Testigos [n=71 (%)]	OR (IC95%)	p
Procalcitonin 24 hrs (≥ 5.0 ng/mL)	42 (61.8)	11 (15.5)	8.81 (3.69 – 21.7)	<0.001
Procalcitonin 72 hrs (≥ 5.0 ng/mL)	54 (79.4)	10 (14.1)	23.5 (8.95 – 63.6)	<0.001
Apache II 24 hrs (score ≥ 10)	64 (94.1)	42 (59.2)	11.05 (3.46 – 45.6)	<0.001

Apache II 72 hrs (score ≥ 10)	66 (97.1)	38 (53.5)	28.6 (6.17 – 183.2)	<0.001
SOFA 24 hrs (score ≥ 6)	48 (70.6)	11 (15.5)	13.1 (5.33 – 32.8)	<0.001
SOFA 72 hrs (score ≥ 6)	49 (72.1)	9 (12.7)	17.7 (6.86 – 47.4)	<0.001

Datos de grupos se presentan como número (porcentaje).

OR: odds ratio (como estimador de riesgo).

IC95%: intervalo de confianza al 95% para el OR.

p: nivel de significancia estadística (según χ^2).

OR se interpreta como las probabilidades de que ocurra el desenlace (muerte en el mes de seguimiento) cuando el factor predictor está presente en el paciente.

IC95% se interpreta como las probabilidades (límite inferior y límite superior) del desenlace en sujetos similares pero que no participaron en el estudio. Además, ofrece una estimación de la precisión en la magnitud según la amplitud del intervalo.

Análisis secundario de asociación # 1

Factores predictivos secundarios y magnitud de su asociación con el riesgo de mortalidad global.

Tabla 11. Parámetros individuales de la escala Apache-II alterados a los 5 y 30 días de seguimiento.

Variable	Casos [n=68 (%)]	Testigos [n=71 (%)]	OR (IC95%)	p
APACHE-II				
Alteración a 24 hrs				
Temperatura	60 (88.2)	47 (66.2)	3.83 (1.47 – 10.2)	<0.01
Presión arterial media	52 (76.5)	32 (45.1)	3.96 (1.80 – 8.80)	<0.001

Frecuencia cardíaca	65 (95.6)	52 (73.2)	7.92 (2.05 – 35.7)	<0.001
Frecuencia respiratoria	57 (83.8)	31 (43.7)	6.69 (2.82 – 16.1)	<0.001
Pa O2	45 (66.2)	28 (39.4)	3.00 (1.42 – 6.39)	0.001
pH	43 (63.2)	27 (38.0)	2.80 (1.33 – 5.92)	<0.01
Sodio	36 (52.9)	22 (31.0)	2.51 (1.19 – 5.33)	<0.01
Potasio	30 (44.1)	10 (14.1)	4.82 (1.98 – 11.9)	<0.001
Edad	51 (75.0)	38 (53.0)	2.61 (1.20 – 5.72)	<0.01
Insuficiencia orgánica	22 (32.4)	7 (9.9)	4.37 (1.60 – 12.3)	0.001
Glasgow	45 (66.2)	42 (59.2)	1.35 (0.64 – 2.86)	Ns
Insuficiencia renal	29 (42.6)	12 (16.9)	3.66 (1.56 – 8.67)	<0.001
Hematocrito	44 (64.7)	25 (35.2)	3.37 (1.59 – 7.21)	<0.001
Leucocitos	62 (91.2)	53 (74.6)	3.51 (1.20 – 10.7)	0.01
Continúa página 61.				
Variable	Casos [n=68 (%)]	Testigos [n=71 (%)]	OR (IC95%)	p
APACHE-II				
Alteración a 72 hrs				
Temperatura	59 (86.8)	37 (52.1)	6.02 (2.43 – 15.3)	<0.001
Presión arterial media	55 (80.9)	27 (38.0)	6.89 (2.99 – 16.1)	<0.001
Frecuencia cardíaca	59 (86.8)	37 (52.1)	6.02 (2.43 – 15.3)	<0.001
Frecuencia respiratoria	58 (85.3)	26 (36.6)	10.0 (4.10 – 25.1)	<0.001
Pa O2	46 (67.6)	23 (32.4)	4.36 (2.02 – 9.49)	<0.001
pH	55 (80.9)	28 (39.4)	6.50 (2.83 – 15.1)	<0.001
Sodio	44 (64.7)	21 (29.6)	4.37 (2.02 – 9.51)	<0.001
Potasio	35 (51.5)	10 (14.1)	6.47 (2.66 – 16.0)	<0.001

Edad	51 (75.0)	38 (53.5)	2.61 (1.20 – 5.72)	<0.01
Insuficiencia orgánica	29 (42.6)	8 (11.3)	5.86 (2.27 – 15.5)	<0.001
Glasgow	46 (67.6)	33 (46.5)	2.41 (1.14 – 5.10)	0.01
Insuficiencia renal	41 (60.3)	12 (16.9)	7.47 (3.18 – 17.8)	<0.001
Hematocrito	45 (66.2)	17 (23.9)	6.21 (2.79 – 14.0)	<0.001
Leucocitos	63 (92.6)	46 (64.8)	6.85 (2.26 – 22.1)	<0.001

Datos de grupos se presentan como número (porcentaje).

OR: odds ratio (como estimador de riesgo).

IC95%: intervalo de confianza al 95% para el OR.

p: nivel de significancia estadística (según χ^2).

Ns: no estadísticamente significativo.

OR se interpreta como las probabilidades de que ocurra el desenlace (muerte en el mes de seguimiento) cuando el factor predictor está presente en el paciente.

IC95% se interpreta como las probabilidades (límite inferior y límite superior) del desenlace en sujetos similares pero que no participaron en el estudio. Además, ofrece una estimación de la precisión en la magnitud según la amplitud del intervalo.

Análisis secundario de asociación # 2

Factores predictivos secundarios y magnitud de su asociación con el riesgo de mortalidad global.

Tabla 12. Parámetros individuales de la escala de SOFA alterados a los 5 y 30 días de seguimiento.

Variable	Casos [n=68 (%)]	Testigos [n=71 (%)]	OR (IC95%)	p
SOFA				
Alteración a 24 hrs				
PaO ₂	33 (48.5)	14 (19.7)	3.84 (1.70 – 8.77)	<0.001
Creatinina	33 (48.5)	13 (18.3)	4.21 (1.84 – 9.77)	<0.001

Bilirrubinas	43 (63.2)	29 (40.8)	2.49 (1.19 – 5.24)	<0.01
Hipotensión arterial	51 (75.0)	34 (47.9)	3.26 (1.50 – 7.17)	0.001
Plaquetas	49 (72.1)	18 (25.4)	7.59 (3.36 – 17.4)	<0.001
Glasgow	46 (67.6)	30 (42.3)	2.86 (1.35 – 6.08)	<0.01
SOFA				
Alteración a 72 hrs				
PaO2	33 (48.5)	14 (19.7)	3.84 (1.70 – 8.77)	<0.001
Creatinina	33 (48.5)	13 (18.3)	4.21 (1.84 – 9.77)	<0.001
Bilirrubinas	43 (63.2)	29 (40.8)	2.49 (1.19 – 5.24)	<0.01
Hipotensión arterial	51 (75.0)	34 (47.9)	3.26 (1.50 – 7.17)	0.001
Plaquetas	49 (72.1)	18 (25.4)	7.59 (3.36 – 17.4)	<0.001
Glasgow	46 (67.6)	29 (40.8)	3.03 (1.43 – 6.45)	0.001

Datos de grupos se presentan como número (porcentaje). **OR:** odds ratio (como estimador de riesgo). **IC95%:** intervalo de confianza al 95% para el OR. **p:** nivel de significancia estadística (según χ^2).

Análisis complementario de asociación

Factores predictivos complementarios y magnitud de su asociación con el riesgo de mortalidad global.

Tabla 13. Datos demográficos y clínicos a los 5 y 30 días de seguimiento.

Variable	Casos [n=68 (%)]	Testigos [n=71 (%)]	OR (IC95%)	p
Sexo masculino	26 (38.2)	35 (49.3)	0.69 (0.33 – 1.42)	Ns
	39 (57.4)	32 (45.1)	1.64 (0.79 – 3.39)	Ns

Mayor de 60 años				
	37 (54.4)	30 (42.3)	1.63 (0.79 – 3.37)	Ns
Comorbilidad				
HTA	15 (22.1)	17 (23.9)	0.90 (0.38 – 2.13)	Ns
Diabetes tipo 2	17 (25.0)	7 (9.9)	3.05 (1.09 – 9.32)	0.01
Insuficiencia renal	7 (10.3)	4 (5.6)	1.92 (0.47 – 8.28)	Ns
Insuficiencia cardíaca	1 (1.5)	2 (2.8)	0.51 (0.02 – 7.48)	Ns
VIH	2 (2.9)	3 (4.2)	0.69 (0.08 – 5.27)	Ns

Datos de grupos se presentan como número (porcentaje).

OR: odds ratio (como estimador de riesgo).

IC95%: intervalo de confianza al 95% para el OR.

p: nivel de significancia estadística (según χ^2).

Ns: no estadísticamente significativo

Análisis descriptivo complementario

Frecuencia de variables complementarias para descripción del grupo total.

Tabla 14. Tipo de cáncer asociado a sepsis.

Tipo de cáncer más frecuente relacionado con sepsis	Grupo total [n=139 (%)]
Linfoma No Hodgkin	22 (15.8)
Ca. Cérvix	21 (15.1)
Ca. Gástrico	14 (10.1)
Ca. Gl. Mamaria	7 (5.0)
Leucemia Linf. Aguda	7 (5.0)

Ca. Colon	6 (4.3)
Ca. Próstata	6 (4.3)
Otros tumores	56 (40.4)

Datos de grupos se presentan como número (porcentaje).

3. Aspectos éticos del estudio

En los pacientes oncológicos existe una mayor morbilidad y mortalidad relacionada con la infección, razón por lo que marcadores tempranos y predictores de severidad en infección son útiles para una conducta clínica terapéutica y al conocer un valor alto de los scores, como marcadores de mortalidad sabríamos que conducta tomar y respetar los principios bioéticos.

Debido a que se trabajó con Historias clínicas no se firmó consentimiento informado.

Se tomaron los datos de las historias clínicas de los pacientes que contamos en el sistema informático del hospital donde se realizó el estudio, previo autorización de las autoridades del Hospital de SOLCA.

La recolección de los datos estuvo a cargo del autor, quién es médico del postgrado de medicina interna del tercer año de la Universidad Católica del Ecuador.

El estudio se realizó en base a una revisión documental de las historias clínicas por lo tanto no aportó ningún beneficio a los sujetos involucrados. Además, no causó ningún daño, ni puso en riesgo la vida de los participantes involucrados en dicho estudio.

Se mantuvo los principios de justicia, no maleficencia, beneficencia y autonomía en los participantes de la investigación.

La información fue privada, y por lo tanto se observó la confidencialidad de los datos obtenidos. Está información será presentada en la disertación del trabajo final de tesis. Si los resultados de este estudio se publican o presentan, se

obviará cualquier dato, que pudiese identificar, de alguna manera a los participantes.

4. Aspecto administrativo

4.1 Recursos humanos.

El equipo de investigación está conformado por el autor de la tesis, el asesor metodológico y la directora académica, quienes son docentes de la Pontífice Universidad Católica del Ecuador.

4.2 Recursos materiales.

El autor suministro la papelería para recolección de los datos, así como los computadores, memorias externas para análisis de datos y la edición del informe final. Los libros médicos, revistas médicas. Revisiones bibliográficas fueron facilitadas por el programa MD CONSULT al que el autor del estudio tiene acceso.

Definición de unidades de estudio:

Unidad geográfica: Hospital Oncológico Solca núcleo de Quito, Ecuador

Unidad de tiempo: Agosto del 2014

5. Resultados

El estudio se llevó a cabo desde Agosto de 2014 hasta Diciembre de 2014, tomando en cuenta todos los pacientes que cumplían criterios de sepsis y que acudieron al Hospital oncológico SOLCA núcleo Quito en los servicios de Emergencia, Hospitalización o Terapia Intensiva.

Se investigó un total de 139 pacientes del Hospital Oncológico SOLCA-núcleo Quito que tuvieron un cuadro de sepsis. Encontrándose en terapia intensiva (n=77; 55.4%), piso hospitalario (n=55; 39.6%) y el servicio de emergencia (n=7; 5.0%).

Del grupo total el 56.1% eran personas de género femenino; la edad varió entre 18 y 90 años, con una media de 57.8 ± 18.4 años y el 51.1% tenían más de 60 años.

Los tipos de cáncer más frecuentemente encontrados fueron: Linfoma no Hodgkin (15.8%), cáncer de cérvix (15.1%) y cáncer gástrico (10.1%).

El 48.2% (n=67) de los pacientes presentaban alguna comorbilidad, principalmente hipertensión arterial (23.0%) y diabetes mellitus tipo 2 (17.3%); mientras que, la insuficiencia renal (7.9%), insuficiencia cardíaca (2.2%) e infección por VIH (3.6%) fueron condiciones menos comunes.

El foco de sepsis más frecuente se localizó a nivel pulmonar (n=53; 38.1%).
Figura 1.

**Tabla 14. Tipos de cáncer en los pacientes oncológicos con sepsis.
Hospital SOLCA núcleo Quito, Agosto – Diciembre de 2014.**

Tipo de cáncer más frecuente relacionado con sepsis	Grupo total [n=139 (%)]
Linfoma No Hodgkin	22 (15.8)
Ca. Cérvix	21 (15.1)
Ca. Gástrico	14 (10.1)
Ca. Gl. Mamaria	7 (5.0)
Leucemia Linf. Aguda	7 (5.0)
Ca. Colon	6 (4.3)

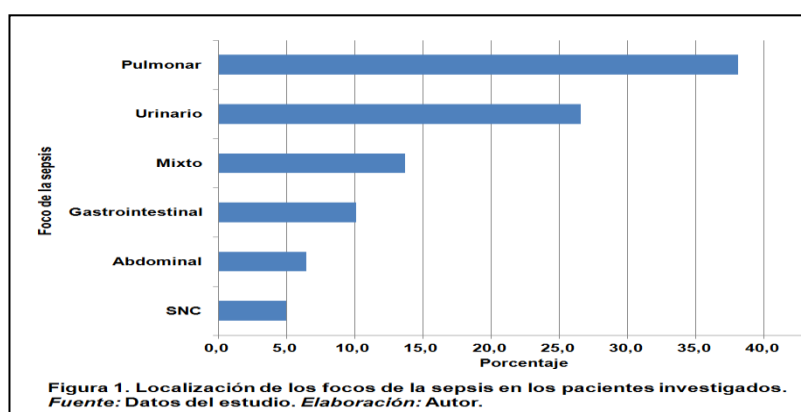
Ca. Próstata	6 (4.3)
Otros tumores	56 (40.4)

Datos se presentan como número (porcentaje).

Otros incluye: cáncer anal, cáncer antor maxilar, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, hepatocarcinoma, cáncer maxilar, cáncer nasal, cáncer de ovario, cáncer de recto, colangiocarcinoma, fibrohistiocitoma, meduloblastoma, meningioma, mixofibrosarcoma, cáncer neuroendócrino y sarcoma fusocelular; todos estos cuadros con un caso (n=1; 0.7%).

Fuente: Datos del estudio. Elaboración: Autor.

Figura 1. Localización de los focos de sepsis en los pacientes investigados.



Mortalidad relacionada con sepsis:

- 1) Durante el seguimiento de los pacientes, se detectó 22 casos incidentes de mortalidad a los cinco días del ingreso y otros 46 casos fatales hasta cumplir los 30 días de ingresados. Así, la frecuencia de mortalidad por sepsis a los cinco días fue 15.8% (IC95%: 10.6% – 22.8%) y a los 30 días aumentó a un 33.1%(IC95%: 25.8% – 41.2%).La mortalidad global (n=68) en el grupo de pacientes investigados fue 48.9% (IC95%: 40.7% – 57.1%).
- 2) Las características generales fueron similares entre estos casos fatales y los sujetos sobrevivientes a los 30 días de seguimiento (controles). Conclusión: Solamente la diabetes mellitus tipo 2 fue una comorbilidad significativamente más frecuente en los casos (25.0% vs. 9.9%; p=0.01);

Tabla 15.

Tabla 15. Características generales de los pacientes oncológicos con sepsis, según grupos de estudio (casos de mortalidad y controles supervivientes). Hospital SOLCA núcleo Quito, Agosto – Diciembre de 2014.

Característica	Casos [n=68 (%)]	Controles [n=71 (%)]	p
Sexo masculino	26 (38.2)	35 (49.3)	Ns
Edad (años) (media ± DS)	60.3 ± 17.5	55.3 ± 19.0	Ns
Mayor de 60 años	39 (57.4)	32 (45.1)	Ns
Servicio médico			

Terapia intensiva	37 (54.4)	40 (56.3)	Ns
Piso hospitalario	27 (39.7)	28 (39.4)	Ns
Emergencia	4 (5.9)	3 (4.2)	Ns
Comorbilidad presente			
Hipertensión arterial	15 (22.1)	17 (23.9)	Ns
Diabetes mellitus tipo 2	17 (25.0)	7 (9.9)	0.01
Insuficiencia renal	7 (10.3)	4 (5.6)	Ns
Insuficiencia cardíaca	1 (1.5)	2 (2.8)	Ns
VIH	2 (2.9)	3 (4.2)	Ns
<i>Una o más de las anteriores</i>	37 (54.4)	30 (42.3)	Ns

Datos se presentan como número (porcentaje) o media \pm desviación estándar. **p**: nivel de significancia estadística; comparación Casos vs. Controles. **Ns**: no estadísticamente significativo. *Fuente: Datos del estudio. Elaboración: Autor*

Valores de procalcitonina y mortalidad por sepsis:

En los pacientes oncológicos con sepsis, la procalcitonina cuantificada a las 24 horas del ingreso tuvo un promedio de 14.2 ng/mL y mostró una amplia variación (0.07 a 102.0 ng/mL). Sin embargo, la concentración media de este marcador fue significativamente más alta en los casos de sepsis fatales que en el grupo control (23.8 [IC95%: 16.8 – 30.9 ng/mL] vs. 5.03 [IC95%: 1.96 – 9.19 ng/mL]; $p < 0.001$); **Tabla 16**.

Interesantemente, el límite inferior del intervalo de confianza al 95% (IC95%) de la concentración media cuantificada en los casos (16.8 ng/mL) casi duplicó al valor del límite superior del IC95% en la media de los controles (9.19 ng/mL).

De forma similar, la mediana [cuartiles Q1: 25% y Q3: 75%] de esta medición en los casos (9.6 [Q1-Q3: 1.0 – 39.9 ng/mL]) fue claramente mayor a la observada en los controles (1.0 [0.6 – 2.3 ng/mL]).

Aunque la distribución de frecuencias mostró un patrón irregular, ninguno de los “outliers” identificados (casos #76 y 87 con valores de 102.0 ng/mL y casos #92 y 99 con cifras de 90.0 ng/mL) tuvieron un efecto estadísticamente significativo en el test de Grubb; por lo cual, la diferencia absoluta entre los grupos de estudio respecto a la concentración promedio de procalcitonina a las 24 horas se mantuvo estadísticamente significativa (diferencia: 18.8; IC95%: 11.3 – 26.3 ng/mL; $p < 0.001$).

Tabla 16. Valores de procalcitonina determinados en los pacientes oncológicos con sepsis, según grupos de estudio (casos de mortalidad y controles supervivientes). Hospital SOLCA núcleo Quito, Agosto – Diciembre de 2014.

Cuantificación y momento	Casos [n=68 (%)]	Controles [n=71 (%)]	<i>P</i>
Procalcitonina 24 hrs (ng/mL)			
Media	23.8	5.03	<0.001
IC95% de la media	16.8 – 30.9	1.96 – 9.19	---
Desviación estándar	29.0	13.3	---
Mediana (Q1-Q3)	9.6 (1.0 – 39.9)	1.0 (0.6 – 2.3)	---

Rango	0.07 – 102.0	0.07 – 77.1	---
Procalcitonina 72 hrs (ng/mL)			
Media	41.5	2.94	<0.001
IC95% de la media	29.1 – 54.1	1.19 – 4.68	---
Desviación estándar	51.5	7.3	---
Mediana (Q1-Q3)	30.0 (6.3 – 67.0)	0.9 (0.2 – 2.0)	---
Rango	0.10 – 359.0	0.05 – 55.2	---

Datos se presentan como número absoluto. **IC95%**: intervalo de confianza al 95%. **Q1-Q3**: cuartiles 25% - 75%. **p**: nivel de significancia estadística; comparación Casos vs. Controles. *Fuente: Datos del estudio. Elaboración: Autor.*

En las mediciones de procalcitonina a las 72 horas, el promedio en toda la población fue 21.8 ng/mL (rango: 0.05 – 359.0 ng/mL), pero los resultados mostraron una clara tendencia a que los valores plasmáticos de procalcitonina hubieran aumentado en los casos y disminuido en los controles; **figura 2**.

En este sentido, el incremento de la procalcitonina en esta segunda cuantificación prácticamente fue del doble en los casos fatales (41.5; IC95%: 29.1 – 54.1 ng/mL) mientras que en los controles se redujo casi en igual proporción (2.94; IC95%: 1.19 – 4.68 ng/mL), condicionando una diferencia absoluta estadísticamente significativa entre las medias de ambos grupos (diferencia: 38.6; IC95%: 26.4 – 50.8 ng/mL; $p < 0.001$); **Tabla 16**.

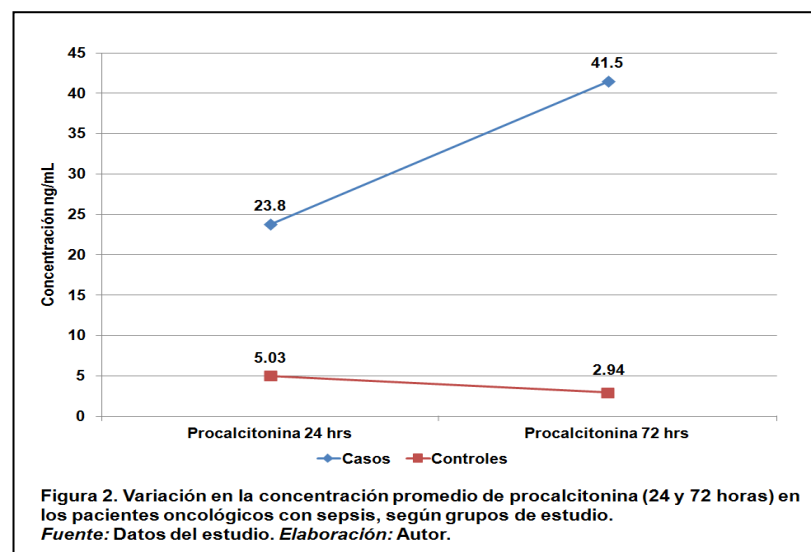
Incluso luego de excluir un “outlier” severo que fue positivo en el test de Grubb (caso #82 con valor de 359.0 ng/mL en la procalcitonina de 72 horas), las concentraciones medias continuaron siendo estadísticamente diferentes entre los casos y los controles (36.8 ± 33.8 vs. 2.94 ± 7.3 ng/mL; $p < 0.001$), con una

diferencia absoluta muy significativa (diferencia: 33.9; IC95%: 25.7 – 42.0 ng/mL; $p < 0.001$). Otros dos “outliers” (casos #92 y 136, con valores de 102.0 ng/mL) no influyeron estadísticamente en la diferencia observada.

En la expresión de resultados a través de la mediana (Q1-Q3), también fue sumamente notoria la presencia de cifras más altas de procalcitonina a las 72 horas en los casos fatales (30.0 6.3 – 67.0 ng/mL) respecto a los sobrevivientes (0.9 0.2 – 2.0 ng/mL).

Teniendo en cuenta la concentración de procalcitonina ≥ 5.0 ng/mL como nivel predefinido en este estudio para predecir un riesgo de mortalidad, hubo 53 (38.1%) pacientes oncológicos con esta condición en la medición de 24 horas. No obstante, estos niveles elevados de procalcitonina fueron significativamente más frecuentes en los casos que en los controles (61.8% vs. 15.5%; $p < 0.001$). En la cuantificación de procalcitonina a las 72 horas, un mayor número de sujetos ($n=64$; 46.0%) tuvieron niveles elevados de la misma, pero este aumento en la frecuencia estuvo a expensas de la proporción en el grupo casos antes que en el grupo de sobrevivientes (79.4% vs. 14.1%; $p < 0.001$).

Figura 2. Variación de la concentración promedio de Procalcitonina 24 y 72 horas en los pacientes oncológicos con sepsis.



Escalas de riesgo (APACHE-II y SOFA) y mortalidad por sepsis:

El 76.3% de los pacientes oncológicos con sepsis tuvieron a las 24 horas un puntaje ≥ 10 en la valoración del APACHE-II.

El puntaje promedio de la escala fue significativamente más alto en los casos fatales que en los controles (21.1 ± 6.8 vs. 12.2 ± 5.1 puntos; $p < 0.001$), al igual que la proporción de pacientes con puntuaciones iguales o mayores a 10 en la escala (94.1% vs. 59.2%; $p < 0.001$).

Estas diferencias estadísticamente significativas entre los grupos se mantuvieron en la valoración de las 72 horas, tanto para el puntaje medio (22.8 ± 6.6 vs. 10.6 ± 3.9 puntos; $p < 0.001$) como en la frecuencia de puntajes elevados (97.1% vs. 53.5%; $p < 0.001$); **Tabla 17**.

Tabla 17. Puntajes alcanzados en las escalas APACHE-II y SOFA, aplicadas a las 24 y 72 horas en los pacientes oncológicos con sepsis (total y según grupos de estudio). Hospital SOLCA núcleo Quito, Agosto – Diciembre de 2014.

Escala de riesgo	Grupo total [n=139 (%)]	Casos [n=68 (%)]	Controles [n=71 (%)]	P
APACHE-II de 24 hrs				
Media \pm DS	16.5 ± 7.5	21.1 ± 6.8	12.2 ± 5.1	<0.001
Mediana (Q1-Q3)	14 (10 – 22)	22 (16 – 26)	10 (9 – 14)	---
Rango	4 – 34	6 – 34	4 – 28	---
APACHE-II de 72 hrs				

Media \pm DS	16.6 \pm 8.1	22.8 \pm 6.6	10.6 \pm 3.9	<0.001
Mediana (Q1-Q3)	14 (9 – 25)	25 (18 – 28)	10 (8 – 13)	---
Rango	4 – 36	5 – 36	4 – 26	---
SOFA de 24 hrs				
Media \pm DS	5.4 \pm 4.2	7.9 \pm 4.2	3.1 \pm 2.6	<0.001
Mediana (Q1-Q3)	4 (2 – 9)	8 (4 – 12)	2 (1 – 4)	---
Rango	0 – 15	0 – 15	1 – 14	---
SOFA de 72 hrs				
Media \pm DS	5.6 \pm 4.4	8.8 \pm 4.0	2.6 \pm 2.2	<0.001
Mediana (Q1-Q3)	4 (2 – 10)	10 (5 – 12)	2 (1 – 4)	---
Rango	0 – 14	1 – 14	0 – 14	---

Datos se presentan como número absoluto. **DS**: desviación estándar. **Q1-Q3**: cuartiles 25% - 75%. **p**: nivel de significancia estadística; comparación Casos vs. Controles. **Ns**: no estadísticamente significativo.

Fuente: Datos del estudio. Elaboración: Autor.

En la escala SOFA, los puntajes ≥ 6 fueron más frecuentes en los casos de sepsis fatal que en los supervivientes, tanto a las 24 horas (70.6% vs. 15.5%; $p < 0.001$) como a las 72 horas (72.1% vs. 12.7%; $p < 0.001$).

Las diferencias existentes en los puntajes promedio entre los grupos de estudio también fueron estadísticamente significativas en ambos momentos de evaluación; **Tabla 17**.

Además, en el APACHE-II los puntajes absolutos fueron casi el doble en los casos respecto a los controles, mientras que en la escala SOFA fueron hasta tres veces más altos.

Por otra parte, a diferencia de lo observado en las mediciones de la procalcitonina, entre los dos momentos (24 y 72 horas) de evaluación, las puntuaciones del APACHE-II y SOFA no variaron mucho.

Parámetros de las escalas de riesgo y mortalidad por sepsis:

En el grupo total de pacientes oncológicos con sepsis (n=139), los parámetros individuales de la escala APACHE-II que con mayor frecuencia se encontraron alterados en la evaluación de las 24 horas fueron la frecuencia cardíaca (84.2%), leucocitos (82.7%) y temperatura corporal (77.0%).

Estos tres parámetros también fueron los más afectados en los casos de sepsis fatal y en los controles sobrevivientes; **Tabla 18 y Tabla 19.**

Tabla 18. Parámetros de la escala APACHE-II con alteración a las 24 horas, en los pacientes oncológicos con sepsis. Hospital SOLCA núcleo Quito, Agosto – Diciembre de 2014.

Parámetro valorado	Grupo total [n=139 (%)]	Casos [n=68 (%)]	Controles [n=71 (%)]	P
Valoración de las 24 hrs				
Frecuencia cardíaca	117 (84.2)	65 (95.6)	52 (73.2)	<0.001

Leucocitos	115 (82.7)	62 (91.2)	53 (74.6)	0.018
Temperatura	107 (77.0)	60 (88.2)	47 (66.2)	0.002
Edad	89 (64.0)	51 (75.0)	38 (53.0)	0.008
Frecuencia respiratoria	88 (63.3)	57 (83.8)	31 (43.7)	<0.001
Glasgow	87 (62.6)	45 (66.2)	42 (59.2)	Ns
Presión arterial media	84 (60.4)	52 (76.5)	32 (45.1)	<0.001
Pa O2	73 (52.5)	45 (66.2)	28 (39.4)	0.001
Ph	70 (50.4)	43 (63.2)	27 (38.0)	0.003
Hematocrito	69 (49.6)	44 (64.7)	25 (35.2)	<0.001
Sodio	58 (41.7)	36 (52.9)	22 (31.0)	0.008
Insuficiencia renal	41 (29.5)	29 (42.6)	12 (16.9)	<0.001
Potasio	40 (28.8)	30 (44.1)	10 (14.1)	<0.001
Insuficiencia orgánica	29 (20.9)	22 (32.4)	7 (9.9)	0.001

Datos se presentan como número (porcentaje). **p**: nivel de significancia estadística; comparación Casos vs. Controles. **Ns**: no estadísticamente significativo.

Fuente: Datos del estudio. Elaboración: Autor

Tabla 19. Parámetros de la escala APACHE-II con alteración a las 72 horas, en los pacientes oncológicos con sepsis. Hospital SOLCA núcleo Quito, Agosto – Diciembre de 2014.

	Grupo total	Casos	Controles	P
Valoración de las 72 hrs	[n=139 (%)]	[n=68 (%)]	[n=71 (%)]	
Leucocitos	109 (78.4)	63 (92.6)	46 (64.8)	<0.001
Temperatura	96 (69.1)	59 (86.8)	37 (52.1)	<0.001

Frecuencia cardíaca	96 (69.1)	59 (86.8)	37 (52.1)	<0.001
Edad	89 (64.0)	51 (75.0)	38 (53.5)	0.008
Frecuencia respiratoria	84 (60.4)	58 (85.3)	26 (36.6)	<0.001
pH	83 (59.7)	55 (80.9)	28 (39.4)	<0.001
Presión arterial media	82 (59.0)	55 (80.9)	27 (38.0)	<0.001
Glasgow	79 (56.8)	46 (67.6)	33 (46.5)	0.012
Pa O2	69 (49.6)	46 (67.6)	23 (32.4)	<0.001
Sodio	65 (46.8)	44 (64.7)	21 (29.6)	<0.001
Hematocrito	62 (44.6)	45 (66.2)	17 (23.9)	<0.001
Insuficiencia renal	53 (38.1)	41 (60.3)	12 (16.9)	<0.001
Potasio	45 (32.4)	35 (51.5)	10 (14.1)	<0.001
Insuficiencia orgánica	37 (26.6)	29 (42.6)	8 (11.3)	<0.001

Datos se presentan como número (porcentaje).

p: nivel de significancia estadística; comparación Casos vs. Controles.

Ns: no estadísticamente significativo.

Fuente: Datos del estudio. Elaboración: Autor.

En el APACHE-II aplicado a las 72 horas, los parámetros anteriormente mencionados siguieron siendo los más alterados, pero con variación en su orden: leucocitos (78.4%), temperatura corporal (69.1%) y frecuencia cardíaca (69.1%); pero en el grupo control ocupó el segundo lugar la edad considerada de riesgo, por sobre la temperatura y la frecuencia cardíaca.

Salvo la valoración de la escala de Glasgow a las 24 horas, en todos los predictores individuales de mortalidad de la escala APACHE-II hubo diferencias

estadísticamente significativas entre los casos y los controles, por la mayor presentación de alteraciones entre los primeros; **Tabla 18 y Tabla19**.

En cuanto a los parámetros que valora la escala SOFA, la hipotensión arterial (61.2%), Glasgow alterado (54.7%) y bilirrubinas alteradas (51.8%) fueron los tres más comúnmente presentes en los pacientes oncológicos con sepsis, tanto a las 24 como a las 72 horas; **tabla 20**. Sin embargo, en el grupo casos la alteración en el recuento plaquetario fue el segundo factor más frecuente luego de la hipotensión arterial y por sobre la escala de Glasgow. Las alteraciones fueron significativamente más frecuentes en los casos que en los controles, para ambos momentos de la evaluación.

A diferencia de la escala APACHE-II, donde entre el primer y segundo momento de evaluación se observaron algunas variaciones en la frecuencia de los parámetros que estaban alterados, en la escala SOFA los resultados de los factores individuales fueron idénticos a las 24 y 72 horas.

Tabla 20. Parámetros de la escala SOFA con alteración a las 24 y 72 horas, en los pacientes oncológicos con sepsis. Hospital SOLCA núcleo Quito, Agosto – Diciembre de 2014.

Parámetro valorado	Grupo total [n=139 (%)]	Casos [n=68 (%)]	Controles [n=71 (%)]	<i>p</i>
Valoración de las 24 hrs				
Hipotensión arterial	85 (61.2)	51 (75.0)	34 (47.9)	0.001
Glasgow	76 (54.7)	46 (67.6)	30 (42.3)	0.002
Bilirrubinas	72 (51.8)	43 (63.2)	29 (40.8)	0.008

Plaquetas	67 (48.2)	49 (72.1)	18 (25.4)	<0.001
PaO2	47 (33.8)	33 (48.5)	14 (19.7)	<0.001
Creatinina	46 (33.1)	33 (48.5)	13 (18.3)	<0.001
Valoración de las 72 hrs				
Hipotensión arterial	85 (61.2)	51 (75.0)	34 (47.9)	0.001
Glasgow	75 (54.0)	46 (67.6)	29 (40.8)	0.001
Bilirrubinas	72 (51.8)	43 (63.2)	29 (40.8)	0.008
Plaquetas	67 (48.2)	49 (72.1)	18 (25.4)	<0.001
PaO2	47 (33.8)	33 (48.5)	14 (19.7)	<0.001
Creatinina	46 (33.1)	33 (48.5)	13 (18.3)	<0.001

Datos se presentan como número (porcentaje).

p: nivel de significancia estadística; comparación Casos vs. Controles.

Fuente: Datos del estudio. Elaboración: Autor.

Riesgo asociado de factores predictivos y mortalidad por sepsis:

Anteriormente se expuso que las concentraciones plasmáticas de procalcitonina medidas a las 24 y 72 horas eran significativamente mayores en los pacientes con sepsis de desenlace fatal en relación al grupo de supervivientes. Los límites inferiores del IC95% de la media plasmática fueron 16.8 ng/mL y 29.1 ng/mL respectivamente para los dos momentos de evaluación. No obstante, en este estudio se predefinió como valor predictivo para riesgo de mortalidad a una concentración plasmática igual o mayor a 5.0 ng/mL, es decir, una cifra incluso menor a los límites inferiores determinados para extrapolación poblacional.

Al tener en cuenta esa concentración (≥ 5.0 ng/mL) de procalcitonina, se encontró una asociación estadísticamente significativa de la misma con la mortalidad por sepsis (OR: 8.81; IC95%: 3.69 – 21.7; $p < 0.001$) en la cuantificación efectuada a las 24 horas, condicionando un riesgo de desenlace fatal que podría ir desde tres hasta veintiún veces más alto (conforme el intervalo para extrapolación del estimador puntual) para los pacientes que tengan esa cuantía de procalcitonina. En la medición de 72 horas, la magnitud del riesgo de mortalidad asociado a una procalcitonina elevada fue incluso mayor (OR: 23.5; IC95%: 8.95 – 63.6; $p < 0.001$); **tabla 21**.

A su vez, el puntaje ≥ 10 en la escala APACHE-II también se asoció estadísticamente con una alta probabilidad de mortalidad por sepsis, tanto en la valoración de 24 horas (OR: 11.05) como en la de 72 horas (OR: 28.6). De forma similar, la escala SOFA con puntaje ≥ 6 mostró relacionarse con un riesgo elevado de mortalidad al tener ese resultado a las 24 horas (OR: 13.1) y 72 horas (OR: 17.1) de seguimiento; **tabla 21**. Los riesgos asociados del APACHE-II y SOFA fueron relativamente similares entre sí.

Tabla 21. Riesgo de muerte por sepsis en pacientes oncológicos, asociado con valores elevados de procalcitonina y puntajes altos del APACHE-II y SOFA. Hospital SOLCA núcleo Quito, Agosto – Diciembre de 2014.

Predictor de riesgo	Casos [n=68 (%)]	Controles [n=71 (%)]	OR (IC95%)	p
Procalcitonina de 24 hrs (≥ 5.0 ng/mL)	42 (61.8)	11 (15.5)	8.81 (3.69 – 21.7)	<0.001

Procalcitonina de 72 hrs (≥5.0 ng/mL)	54 (79.4)	10 (14.1)	23.5 (8.95 – 63.6)	<0.001
APACHE-II de 24 hrs (score ≥10)	64 (94.1)	42 (59.2)	11.05 (3.46 – 45.6)	<0.001
APACHE-II de 72 hrs (score ≥10)	66 (97.1)	38 (53.5)	28.6 (6.17 – 183.2)	<0.001
SOFA de 24 hrs (score ≥6)	48 (70.6)	11 (15.5)	13.1 (5.33 – 32.8)	<0.001
SOFA de 72 hrs (score ≥6)	49 (72.1)	9 (12.7)	17.7 (6.86 – 47.4)	<0.001

Datos de grupos se presentan como número (porcentaje). **OR** :odds ratio (como estimador de riesgo). **IC95%**: intervalo de confianza al 95% para el OR. **p**: nivel de significancia estadística.

Fuente: Datos del estudio. Elaboración: Autor.

Respecto a los parámetros individuales alterados de las escalas APACHE-II y SOFA, considerados como factores predictivos secundarios en este estudio, se encontró que los mismos también se asociaron estadísticamente con un mayor riesgo de mortalidad.

De los parámetros del APACHE-II, las mayores magnitudes de riesgo asociado se encontraron para la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y potasio alterados a las 24 horas; mientras que a las 72 horas los factores relacionados con mayor probabilidad de muerte fueron la frecuencia respiratoria alterada, la insuficiencia renal y la afectación de la presión arterial media, con magnitudes del estimador puntual ligeramente más altas a las determinadas durante la primera medición; **Tabla 22 y Tabla 23**.

Solamente la escala de Glasgow evaluada a las 24 horas del seguimiento no tuvo una asociación estadística, por la frecuencia similar de su alteración entre los casos y los controles.

En la escala SOFA, tanto a las 24 como a las 72 horas de valoración, los tres parámetros que se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad fueron la alteración en el recuento plaquetario, en la creatinina y la presión arterial de oxígeno; **tabla 9**.

No se observó una modificación importante en el riesgo de muerte asociado con los parámetros individuales, entre los dos momentos de aplicación de la escala.

Finalmente, al considerar las características demográficas básicas (género y edad) y la presencia de comorbilidades en los pacientes, como posibles factores que podrían estar relacionados con una mortalidad por sepsis durante el mes de seguimiento, solamente la diabetes mellitus tipo 2 se asoció estadísticamente con el desenlace fatal al aumentar tres veces el riesgo del mismo (OR: 3.05; IC95%: 1.09 – 9.32; $p=0.01$); **tabla 10**.

Tabla 22. Riesgo de muerte por sepsis en pacientes oncológicos, asociado con la alteración de los parámetros individuales de la escala APACHE-II a las 24 horas. Hospital SOLCA núcleo Quito, Agosto – Diciembre de 2014.

Factor de riesgo	Casos [n=68 (%)]	Controles [n=71 (%)]	OR (IC95%)	<i>p</i>

Alteración a 24 hrs				
Frecuencia cardíaca	65 (95.6)	52 (73.2)	7.92 (2.05 – 35.7)	<0.001
Frecuencia respiratoria	57 (83.8)	31 (43.7)	6.69 (2.82 – 16.1)	<0.001
Potasio	30 (44.1)	10 (14.1)	4.82 (1.98 – 11.9)	<0.001
Insuficiencia orgánica	22 (32.4)	7 (9.9)	4.37 (1.60 – 12.3)	0.001
Presión arterial media	52 (76.5)	32 (45.1)	3.96 (1.80 – 8.80)	<0.001
Temperatura	60 (88.2)	47 (66.2)	3.83 (1.47 – 10.2)	<0.01
Insuficiencia renal	29 (42.6)	12 (16.9)	3.66 (1.56 – 8.67)	<0.001
Leucocitos	62 (91.2)	53 (74.6)	3.51 (1.20 – 10.7)	0.01
Hematocrito	44 (64.7)	25 (35.2)	3.37 (1.59 – 7.21)	<0.001
Pa O ₂	45 (66.2)	28 (39.4)	3.00 (1.42 – 6.39)	0.001
pH	43 (63.2)	27 (38.0)	2.80 (1.33 – 5.92)	<0.01
Edad	51 (75.0)	38 (53.0)	2.61 (1.20 – 5.72)	<0.01
Sodio	36 (52.9)	22 (31.0)	2.51 (1.19 – 5.33)	<0.01
Glasgow	45 (66.2)	42 (59.2)	1.35 (0.64 – 2.86)	Ns

Datos de grupos se presentan como número (porcentaje).

OR:odds ratio (como estimador de riesgo). **IC95%:** intervalo de confianza al 95% para el OR. **p:** nivel de significancia estadística.

Fuente: Datos del estudio. Elaboración: Autor.

Tabla 23. Riesgo de muerte por sepsis en pacientes oncológicos, asociado con la alteración de los parámetros individuales de la escala APACHE-II a las 72 horas. Hospital SOLCA núcleo Quito, Agosto – Diciembre de 2014.

Factor de riesgo	Casos	Controles	OR (IC95%)	p
-------------------------	--------------	------------------	-------------------	----------

	[n=68 (%)]	[n=71 (%)]		
Alteración a 72 hrs				
Frecuencia respiratoria	58 (85.3)	26 (36.6)	10.0 (4.10 – 25.1)	<0.001
Insuficiencia renal	41 (60.3)	12 (16.9)	7.47 (3.18 – 17.8)	<0.001
Presión arterial media	55 (80.9)	27 (38.0)	6.89 (2.99 – 16.1)	<0.001
Leucocitos	63 (92.6)	46 (64.8)	6.85 (2.26 – 22.1)	<0.001
pH	55 (80.9)	28 (39.4)	6.50 (2.83 – 15.1)	<0.001
Potasio	35 (51.5)	10 (14.1)	6.47 (2.66 – 16.0)	<0.001
Hematocrito	45 (66.2)	17 (23.9)	6.21 (2.79 – 14.0)	<0.001
Temperatura	59 (86.8)	37 (52.1)	6.02 (2.43 – 15.3)	<0.001
Frecuencia cardíaca	59 (86.8)	37 (52.1)	6.02 (2.43 – 15.3)	<0.001
Insuficiencia orgánica	29 (42.6)	8 (11.3)	5.86 (2.27 – 15.5)	<0.001
Sodio	44 (64.7)	21 (29.6)	4.37 (2.02 – 9.51)	<0.001
Pa O2	46 (67.6)	23 (32.4)	4.36 (2.02 – 9.49)	<0.001
Edad	51 (75.0)	38 (53.5)	2.61 (1.20 – 5.72)	<0.01
Glasgow	46 (67.6)	33 (46.5)	2.41 (1.14 – 5.10)	0.01

Datos de grupos se presentan como número (porcentaje).

OR: odds ratio (como estimador de riesgo). **IC95%:** intervalo de confianza al 95% para el OR.
p: nivel de significancia estadística.

Fuente: Datos del estudio. Elaboración: Autor.

Tabla 24. Riesgo de muerte por sepsis en pacientes oncológicos, asociado con la alteración de los parámetros individuales de la escala SOFA. Hospital SOLCA núcleo Quito, Agosto – Diciembre de 2014.

Factor de riesgo	Casos	Controles	OR (IC95%)	P
------------------	-------	-----------	------------	---

	[n=68 (%)]	[n=71 (%)]		
Alteración a 24 hrs				
Plaquetas	49 (72.1)	18 (25.4)	7.59 (3.36 – 17.4)	<0.001
Creatinina	33 (48.5)	13 (18.3)	4.21 (1.84 – 9.77)	<0.001
PaO2	33 (48.5)	14 (19.7)	3.84 (1.70 – 8.77)	<0.001
Hipotensión arterial	51 (75.0)	34 (47.9)	3.26 (1.50 – 7.17)	0.001
Glasgow	46 (67.6)	30 (42.3)	2.86 (1.35 – 6.08)	<0.01
Bilirrubinas	43 (63.2)	29 (40.8)	2.49 (1.19 – 5.24)	<0.01
Alteración a 72 hrs				
Plaquetas	49 (72.1)	18 (25.4)	7.59 (3.36 – 17.4)	<0.001
Creatinina	33 (48.5)	13 (18.3)	4.21 (1.84 – 9.77)	<0.001
PaO2	33 (48.5)	14 (19.7)	3.84 (1.70 – 8.77)	<0.001
Hipotensión arterial	51 (75.0)	34 (47.9)	3.26 (1.50 – 7.17)	0.001
Glasgow	46 (67.6)	29 (40.8)	3.03 (1.43 – 6.45)	0.001
Bilirrubinas	43 (63.2)	29 (40.8)	2.49 (1.19 – 5.24)	<0.01

Datos de grupos se presentan como número (porcentaje).

OR: Odds ratio (como estimador de riesgo). **IC95%:** intervalo de confianza al 95% para el OR.
p: nivel de significancia estadística.

Fuente: Datos del estudio. Elaboración: Autor.

Tabla 25. Relación entre características generales de los pacientes oncológicos y la muerte por sepsis. Hospital SOLCA núcleo Quito, Agosto – Diciembre de 2014.

Característica	Casos [n=68 (%)]	Controles [n=71 (%)]	OR (IC95%)	P
Sexo masculino	26 (38.2)	35 (49.3)	0.69 (0.33 – 1.42)	Ns
Mayor de 60 años	39 (57.4)	32 (45.1)	1.64 (0.79 – 3.39)	Ns
Comorbilidad	37 (54.4)	30 (42.3)	1.63 (0.79 – 3.37)	Ns
HTA	15 (22.1)	17 (23.9)	0.90 (0.38 – 2.13)	Ns
Diabetes tipo 2	17 (25.0)	7 (9.9)	3.05 (1.09 – 9.32)	0.01
Insuficiencia renal	7 (10.3)	4 (5.6)	1.92 (0.47 – 8.28)	Ns
Insuficiencia cardíaca	1 (1.5)	2 (2.8)	0.51 (0.02 – 7.48)	Ns
VIH	2 (2.9)	3 (4.2)	0.69 (0.08 – 5.27)	Ns

Datos de grupos se presentan como número (porcentaje).

OR: odds ratio (como estimador de riesgo). **IC95%:** intervalo de confianza al 95% para el OR.
p: nivel de significancia estadística.

Fuente: Datos del estudio. Elaboración: Autor.

6 Discusión.

La presente tesis utilizó la escala de APACHE II, junto con la escala de SOFA y los valores de procalcitonina como marcadores de mortalidad en pacientes oncológicos con sepsis y a su vez determinar los parámetros de cada una de las escalas que se encontraron más alterados, así hacer uso de esta información para una rápida identificación e intervención y sobre todo conocer el pronóstico.

En la conferencia del 2000 se determinó que no existe un sistema de clasificación de aceptación universal de la insuficiencia por órganos; a pesar de ello, se han logrado grandes avances con las escalas de APACHE II y SOFA, en el que se individualiza el grado de disfunción (38). En Latinoamérica tampoco se ha logrado determinar una clasificación global en cuanto a mortalidad. Si bien, la gran mayoría de estudios se realizan en paciente no

oncológicos lo que se pretendió en el presente estudio es determinar la validez de estos scores y la procalcitonina en cuanto a predicción de mortalidad en pacientes oncológicos.

En el estudio se encontró un universo predominante femenino por tal motivo no se correlacionó por género, obstáculo debido al tamaño de la muestra.

Uno de los limitantes del estudio fue la realización de procalcitonina de manera temprana o tardía, o la no realización en pacientes sépticos por lo que no se pudo contar con un universo mayor de pacientes.

La mayoría de pacientes se consideraron de gravedad pues la mortalidad encontrada por sepsis a los cinco días fue 15.8% y a los 30 días aumentó a un 33.1%. La mortalidad global en el grupo de pacientes investigados fue 48.9%, lo que quiere decir, que la mitad de los pacientes que tenían sepsis fallecieron, orientándonos no solo a la gravedad mencionada, sino también que a pesar de realizar las medidas adecuadas y oportunas, los pacientes con cáncer y sepsis tiene la mitad de probabilidad de fallecer a los treinta días.

Si bien en estudios en pacientes sépticos pero no oncológicos, como el publicado por Kirsi-Maija Kaukonen, MD y colaboradores, en el año 2014 por la revista JAMA en el que la mortalidad global por sepsis sin comorbilidades fue de 24% y con comorbilidades (diabetes mellitus tipo 2 principalmente) aumento a 35% a los 30 días (39), evidenciándose una elevada mortalidad, ya que un tercio de los pacientes con sepsis fallecían. En nuestro estudio se encontró mayor mortalidad (48.9%), denotando la gravedad que tiene la sepsis en pacientes con cáncer, esto viene dado principalmente por la alteración de la inmunidad celular y humoral por el propio proceso cancerígeno, además de la presencia de una respuesta inflamatoria constante, junto con los adyuvantes tanto terapéutico (quimioterapia, radioterapia entre otros), como de estancias hospitalarias prolongadas y múltiples, lo que no solo debilita al paciente, sino que lo torna más propenso a enfermedades infecciosas nosocomiales, siendo estas de mayor complejidad clínica y más severas.

En el grupo analizado se obtuvo un total de 139 pacientes, de los cuales la mayoría 55.4% se encontraban o ingresaron a terapia intensiva, considerando el proceso séptico en pacientes oncológicos como grave; en piso hospitalario se encontró el 39.6% y en el servicio de emergencia tan solo el 5.0%, hallazgos que orientan a pensar que en la institución donde se realizó el estudio existe un manejo oportuno y adecuado de la patología estudiada, ya que como es bien conocido los cuadros sépticos tienen una mortalidad elevada y ameritan un cuidado oportuno y especial la gran mayoría de ocasiones en el servicio de terapia intensiva. El resultado se asemeja a los estudios a gran escala como el realizado por la sociedad Europea de cuidados intensivos y reportado en el foro internacional de sepsis del 2007 (40), en el que se determina que un manejo interdisciplinario es lo ideal al igual que una atención oportuna por terapia intensiva para la recepción de pacientes.

En cuanto a los scores y parámetros tomados en cuenta para determinar mortalidad, no se consideró a la Proteína C Reactiva o PCR, ya que los pacientes oncológicos los valores de PCR suelen estar alterados, ya que se eleva en procesos inflamatorios y la gran mayoría de los pacientes con cáncer tiene un estado proinflamatorio constante, razón por la que no se ha considerado de utilidad para valorar sepsis. La procalcitonina cuantificada a las 24 horas del ingreso y a las 72 horas con un promedio de 14.2 ng/mL y 21.8 ng/mL mostró una amplia variación, lo que concuerda con reportes internacionales como el mencionado en el último reporte de las guías de antibioticoterapia del Johns Hospital del 2014 (42). El estudio considera que los pacientes, por los avances en tratamientos y el aumento de sobrevida, tienen mayor número de enfermedades crónicas (como el cáncer), lo que implica la existencia de procesos infecciosos más severos, los valores de procalcitonina en pacientes sépticos que fallecen suelen estar muy por encima de 5 ng/mL, encontrándose valores sobre 22 ng/mL como francos predictores de mortalidad.

Además se evidenció que el ascenso de los valores de procalcitonina de las 24 a las 72 horas fue considerado un criterio de mala evolución clínica pues los valores plasmáticos de procalcitonina aumentaron en los casos y disminuyeron en pacientes controles, siendo relevante que el incremento de procalcitonina en pacientes que fallecen con sepsis se duplica o triplica. Al igual que el estudio de Christina Wacker y colaboradores publicado en la revista Lancet (43).

Al no tener inconvenientes en la toma de muestras, y al contar con un laboratorio disponible 24 horas y con validación continua de los resultados de las muestras, el estudio y el procesamiento de las muestras de las variables utilizadas en los scores de APACHE II y SOFA fueron consideradas como reales.

El 76.3% de los pacientes oncológicos con sepsis tuvieron a las 24 horas un puntaje ≥ 10 en la valoración del APACHE-II. El puntaje promedio de la escala fue significativamente más alto en los casos fatales que en los controles (21.1 vs. 12.2 puntos; $p < 0.001$), lo que muestra que el score en pacientes con cáncer suele presentar puntuaciones elevadas, pero aquellos que fallecieron por sepsis mantuvieron valores elevados tanto a los 5 días como a los 30 días.

Los pacientes con cáncer por lo general tienen valores más elevados de APACHE II, ya que son adultos mayores de 65 años, de la misma manera variables como inmunocrompromiso, enfermedad orgánica, y las alteraciones en las líneas celulares provenientes de la medula ósea secundarias al cáncer y su tratamiento, al igual que la hemoglobina y hematocrito aumentan los valores del score.

Los pacientes con cáncer y sepsis que no fallecieron también tuvieron valores altos de APACHE II, pero menores en relación a los valores de APACHE II de pacientes con cáncer y sepsis que si fallecieron (22.8 vs. 10.6 puntos;

$p < 0.001$). Hecho que podría plantear un valor más elevado de APACHE II (más de 10) para considerar validez en la mortalidad.

El estudio de John Victor Peter y colaboradores (44), presentado en el congreso de Medicina Crítica e Infectología, del 2011 en la India, analiza como principales variables o parámetros alterados en la valoración de APACHE II en pacientes sépticos a la frecuencia cardíaca, la temperatura, la presión arterial. El presente estudio coincide con estos datos, así en orden de frecuencia en la evaluación de las 24 horas se detectaron la frecuencia cardíaca (84.2%), leucocitos (82.7%) y temperatura corporal (77.0%), manteniéndose alterados a las 72 horas pero con variación en su orden: leucocitos (78.4%), temperatura corporal (69.1%) y frecuencia cardíaca (69.1%), variables que podrían utilizarse en futuras investigaciones para crear un nuevo score predictor de mortalidad incluso más sencillo.

Estos parámetros se alteran por la fisiopatología ya mencionada, un estado proinflamatorio y un daño endotelial con repercusión en la macro y microdinámica, sin embargo llama la atención en el estudio es que un marcador importante de mal pronóstico que aumentó la puntuación en la gran mayoría de pacientes que fallecieron fue la edad (mayor de 65 años).

La escala de SOFA como marcador pronóstico se ha utilizado por muchos años. El estudio inicial se realizó en pacientes con sepsis teniendo como finalidad la predicción de mortalidad y tratando de unificar criterios de severidad. Los datos encontrados ratifican la utilidad del score de SOFA en pacientes con sepsis y cáncer para predecir mortalidad, ya que los puntajes ≥ 6 fueron más frecuentes en los casos de sepsis fatal que en los supervivientes, tanto a las 24 horas 70.6% vs. 15.5% como a las 72 horas 72.1% vs. 12.7%. Las diferencias existentes en los puntajes promedio entre los grupos de estudio también fueron estadísticamente significativas en ambos momentos de evaluación.

En cuanto a los parámetros que valora la escala SOFA, la hipotensión arterial (61.2%), Glasgow alterado (54.7%) y bilirrubinas alteradas (51.8%) fueron las características más frecuentes en los pacientes oncológicos con sepsis, tanto a las 24 como a las 72 horas; sin embargo, en el grupo casos, la alteración en el recuento plaquetario fue el segundo factor más frecuente luego de la hipotensión arterial y por sobre la escala de Glasgow.

Llama la atención en el grupo de pacientes estudiados, un porcentaje significativo de alteración de las bilirrubinas, dato no observado en estudios publicados en paciente sin cáncer con sepsis (45); lo que podría explicarse por el tratamiento quimioterápico en el cáncer de colon (hepatotoxicidad) o la radioterapia en el cáncer de cérvix de cierto modo influyen en la afectación hepática y la mayor susceptibilidad a las alteraciones de su función, al igual que el recuento plaquetario.

Las variables tanto del score de APACHE II, al igual que el SOFA se encontraron más elevadas en los casos que en los controles con una diferencia estadísticamente significativa, excepto por la variable Glasgow a las 24 horas, lo que llama la atención, ya que a las 72 horas en los casos versus los controles la elevación si tiene significancia estadística, siendo esto útil ya que una alteración del estado de consciencia durante los tres primeros días puede ser un indicador de mala evolución y mortalidad en los pacientes con cáncer y sepsis.

Los tipos de cáncer más frecuentes que padecían los pacientes fueron: linfoma no Hodgkin (15.8%), cáncer de cérvix (15.1%) y cáncer gástrico (10.1%). Es importante saber que el cáncer de cérvix y el cáncer gástrico son los tumores más frecuentes en el Ecuador, junto con el cáncer de colon, los tumores de mama, piel, pulmón y próstata. Al ser el linfoma no Hodgkin menos frecuente, llama la atención que en el presente estudio se presentó en un porcentaje alto relacionado con sepsis, y esto puede ser debido a los tratamientos que se da en esta neoplasia hematológica que llevan a la inmunosupresión y así el riesgo

aumentado de sepsis contribuyendo a la mortalidad, como se ha determinado en estudios internacionales como el de Williams y colaboradores, publicado en el Critical Care de 2004 (41), en el que se valora la incidencia, mortalidad, y costos en pacientes con sepsis y cáncer, en los pacientes estudiados con enfermedad de Hogkin, leucemia linfocítica aguda y linfoma no Hodgkin, tienen como complicación del tratamiento de quimioterapia, proceso infecciosos severos y del total de pacientes estudiados con cáncer y sepsis (600), el linfoma no Hodgkin representó 11.8%, un valor muy cercano al que se encontró en el presente estudio.

Otro dato importante fue que el 48.2% de los pacientes presentaban alguna comorbilidad crónica, siendo más frecuentes patologías metabólicas como son la hipertensión arterial (23.0%) y la diabetes mellitus tipo 2 (17.3%), mientras que la insuficiencia renal (7.9%), insuficiencia cardíaca (2.2%) e infección por VIH (3.6%) fueron condiciones menos comunes. Lo más importante de los datos encontrados es que solamente la diabetes mellitus tipo 2 se asoció estadísticamente con el desenlace fatal al aumentar tres veces el riesgo del mismo (OR: 3.05; IC95%: 1.09 – 9.32; $p=0.01$); que como ya se ha establecido desde los primeros estudios sobre diabetes mellitus tipo 2, y su relación con infección, desde la década de los 60, existe una alteración inmunológica en pacientes con diabetes y un franco aumento de infecciones severas y de mortalidad, siendo menos importante en las otras comorbilidades mencionadas

Finalmente, cabe recalcar que muchos de los pacientes del estudio, tienen un antecedente de ingresos hospitalarios previos, además con problemas nutricionales, y edad avanzada. Un importante grupo de pacientes se encontraba asistiendo a otras instituciones de salud (hospitales) que si bien, no influye en el pronóstico, plantean un riesgo de infecciones nosocomiales con gérmenes multiresistentes que empeora el pronóstico y el manejo clínico. De todos modos es una interrogante válida para un próximo estudio sobre los gérmenes interhospitalarios y su influencia en la, resistencia, pronóstico y mortalidad, con el fin de controlar la elevada mortalidad y la diseminación de

gérmenes con alta resistencia y como son las cepas productoras de carbapenemasas entre otros.

7. Conclusiones.

La procalcitonina, el score de SOFA y el APACHE II son predictores independientes de mortalidad en pacientes con cáncer y sepsis.

El Score de APACHE II valorado en pacientes con sepsis y cáncer, es predictor de mortalidad a los 30 días cuando su valor es mayor a 20; el doble del punto de corte establecido para el estudio.

El score de SOFA mayor o igual a 6 fue el mejor predictor de mortalidad de los tres marcadores evaluados.

La elevación o el descenso de los valores de procalcitonina permiten estimar la evolución de los pacientes con sepsis y cáncer; los sobrevivientes tienen una disminución de los valores de procalcitonina en relación con su primera medición a las 24 horas. La elevación de procalcitonina a las 72 horas es un marcador de evolución desfavorable.

La Diabetes Mellitus tipo 2 es un factor independientemente asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con sepsis y cáncer.

La alteración del estado de consciencia a las 72 horas de evaluación de los pacientes fue un predictor de mala evolución y mortalidad.

8. Recomendaciones.

Se requiere realizar estudios con una muestra mayor para evaluar el efecto de otras variables como género, el valor del Glasgow, entre otros.

Además, es importante determinar en futuros estudios los gérmenes implicados, su incidencia y comparar los datos obtenidos con estudios en personas sin cáncer.

Así mismo, determinar que tratamientos de quimioterapia influyen más en la inmunidad de los pacientes, la respuesta antibiótica más óptima a instaurarse en pacientes con valores de procalcitonina APACHE II y SOFA elevados, tomando punto de corte los valores encontrados en este estudio.

Para futuras investigaciones sería importante el estudio de otros marcadores más sensibles y específicos como las interleuquinas, la neopterina, el Factor de Crecimiento de Hepatocitos, entre otros.

9. Bibliografía.

1. Gustavo Morales MD, Manuel Ruiz MD, Janet Aguirre MD, Procalcitonina en el Diagnóstico temprano de sepsis de origen Bacteriano, Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, Vol. XX Num 2 Abr 2006; 57-64.
2. Christ-Crains M, Muller B. Procalcitonina on the dusty way to the Holy Grail: A progress Report. In Yearbook of intensive Care and Emergency medicine. Edited by Vicent JL. Berlin: Springer-Verlag 2005; 461-76.
3. Renato Seligman, Michael Mesiner, Thiago C Lisboa. Decreases in Procalcitoninan C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Critical Care 2006; 10:R125.
4. Mark Ebell,MD, MS, University of Georgia, Athens, Georgia, Procalcitonin-Guided Treatment of Respiratory Tract Infections, American Family Physician 2008; 56 (6) 49-59.

5. Huang DT, Weissfeld LA, KellumJa, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community –acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2008; 52(1) 48-58.
6. Yong Li, Zhao-Chen Jin. Mu-SenJi. Value of Serum Procalcitonin in Evaluating the Prognosis of Sepsis in Elderly Patients with Colorectal Cancer Undergoing Emergency Colorectal Surgery. *Critical Care Medicine* June 2012; 75(2)86-93.
7. Namendys-Silva SA; Hernandez-Garay M. Ventilator-associated pneumonia and septic shock in emergency *Arch Surg* 2010; 145:602.
8. F.M Brunhorst, B. Al-Nawas. Procalcitonin, Creactive protein and APACHE II score risk for evaluation in patients with severe pneumonia, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2002; 8:93-100.
9. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM. Long term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med*. Oct 2010; 38(5):1276.
10. Groeger JS, Aurora RN: Intensive care, mechanical ventilation, dialysis, and cardiopulmonary resuscitation. Implications for the patient with cancer. *Crit Care Clin* 2001; 17:791-803.
11. Porter GA, Skibber JM: Outcomes research in surgical oncology. *Ann Surg Oncol* 2003; 7:367-375.
12. Brown ML, Lipscomb J, Snyder C: The burden of illness of cancer: economic cost and quality of life. *Annu Rev Public Health* 2001; 22:91-113.
11. Jenny-Avital ER. Catheter-related bloodstream infections. *N Engl J Med* Mar 2007; 283 7-13.
12. Girard TD, Ely EW. Bacteremia and Sepsis in older adults. *Clin. Geriatr. Med* Aug 2007; 23(3) 633-47.

13. Cunha BA, Shea KW, Fever in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Mar* 1996; 10(1):185-209.
14. Harding A. Catheter Care Strategies Help Reduce Sepsis in Dialysis Patients. *N Engl J Med*, Jan 3 2014; 12(6): 678:692.
15. Rangel-Frausto S, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *J Am Med Assoc* 1995; 273: 117–23.
16. Sorensen K, MD, Mary K. Dahmer, PhD. Genetic polymorphisms in sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005 Vol. 6, No. 3 (Supl.): 561-573.
17. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE. APACHE II. A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818–29.
18. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes TM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128–40.
19. Altman CD. *Practical statistics for medical research*, 1st edn. London: Chapman & Hall, 1991.
20. Renaud B, Brun-Buisson C, ICU-Bacteremia Study Group Outcomes of primary and catheter-related bacteremia. A cohort and case-control study in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1584–1590.
21. Mark D Williams, Lee Ann Braun, Liesl M Cooper, Joseph Johnston, Richard V Weiss, Rebecca L Qualy and Walter Linde-Zwirble. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Critical Care* 2004, 8:R291-R298.
22. Brown ML, Lipscomb J, Snyder C: The burden of illness of cancer: Economic cost and quality of life. *Annu Rev Public Health* 2001; 22:91-113.

23. Studnicki J, Schapira DV, Straumfjord JV, Clark RA, Marshburn J, Weiner DC: A national profile of the use of intensive care by Medicare patients with cancer. *Cancer* 1994; 74:2366-2373.
24. Rosenman M, Madsen K, Hui S, Breitfeld PP: Modeling administrative Outcomes in fever and neutropenia: clinical variables significantly influence length of stay and hospital charges. *JPediatrHematolOncol* 2003; 24:263-268.
25. Astier MP, Mayordomo JI, Abad JM, Gomez LT, Tres A: Cost-analysis of high-dose chemotherapy and peripheral blood stemcell support in patients with solid tumors. *Ann Oncol* 2000; 11:603-606.
26. Groeger JS, Aurora RN: Intensive care, mechanical ventilation, dialysis, and cardiopulmonary resuscitation. Implications for the patient with cancer. *Critical Care Clin* 2001; 17:791-803.
27. Pontes-Arruda A, Aragão AM, Albuquerque JD: Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:2325–2333.
28. Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, Muscedere J. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting. A systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med*. Jul 2011; 39 (7):1792-9.
29. Cordery RJ, Roberts CH, Cooper SJ, et al: Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in the intensive care unit; antibiotic management and clinical outcome. *J Hosp Infect* 2008; 68:108–115.
30. R. Phillip Dellinger, MD¹; Mitchell M. Levy, MD²; Andrew Rhodes, MB et al: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe

Sepsis and Septic Shock: 2012. *Critical Care Medicine and Intensive Care Medicine*. Feb 2013; 41: 581:637.

31. Lindenaue PK, Lagu T, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB. Association of diagnostic coding with trends in hospitalizations and mortality of patients with pneumonia, 2003-2009. *JAMA*. 2012; 307(13):1405-1413.

32. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100:1619–1636.

33. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001; 286(14):1754-8.

34. Venkatesh B, Kennedy P, Kruger PS, et al. Changes in serum procalcitonin and C-reactive protein following antimicrobial therapy as a guide to antibiotic duration in the critically ill: a prospective evaluation. *Anaesthesia Intensive Care* 2009; 37:20-6.

35. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, et al.: Pneum A Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator associated pneumonia in adults. A randomised trial. *JAMA* 2003; 290:2588-98.

36. Abidi K, Khoudril, Belayachi J, et al. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Crit Care* 2008; 12:R59.

37. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med*. 2009; 37(5):1649-54.

38. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, et al on behalf of the Working Group on

Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22:707–710.

39. Kirsi-Maija Kaukonen, MD, PhD, EDIC; Michael Bailey, PhD; Satoshi Suzuki, MD. Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014; 311(13):1308-1316.

40. Marshall JC, Panacek EA, Teoh L, et al Modeling organ dysfunction as a risk factor, outcome, and measure of biologic effect in sepsis. *Crit Care Med* 2007; 28:A46.

41. Mark D Williams, M.D. et al: Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Critical Care* 2004; 8:R291-R298.

42. Sara E. Cosgrove, M.D., M.S. et al: Treatment Recommendations for Adult Inpatients, Johns Hopkins Antibiotic Guidelines 2014-2015; 443: 287-4570.

43. Wacker C et al: Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013 May; 13(5):426-35.

44. John Victor Peter et al: The New Delhi Metallo-Beta-Lactamases: Their Origins and Implication for the Intensivist. *J Glob Infect Dis*. 2011; 3(3): 309.

45. Bruce J, Mackenzie FM, Cookson B, Mollison J, van der Meer JW, Krcmery V, et al. Antibiotic stewardship and consumption: Findings from a pan-European hospital study. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 64:853–60.